

10/505228

#2
PCT/JP03/01978

日 本 国 特 許 庁

24.02.03

JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 2月22日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-046129

[ST.10/C]:

[JP2002-046129]

出 願 人

Applicant(s):

帝人株式会社

REC'D 24 APR 2003

WIPO

PCT

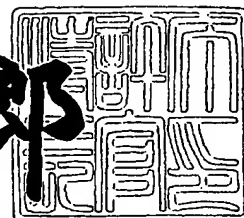
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3022304

BEST AVAILABLE COPY



【書類名】	特許願
【整理番号】	P35664
【提出日】	平成14年 2月22日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D239/70
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
【氏名】	片岡 健一郎
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
【氏名】	堤 貴春
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
【氏名】	中野 明
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
【氏名】	小杉 知巳
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
【氏名】	石井 敏弘
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
【氏名】	竹内 隆博

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京
京研究センター内

【氏名】 山本 陽児

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京
京研究センター内

【氏名】 吉岡 昇

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

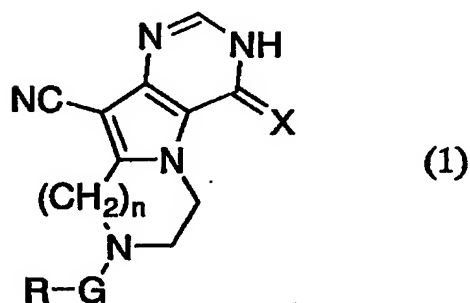
【書類名】 明細書

【発明の名称】 三環性ピロロピリミジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (1) で表される三環性ピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩。

【化 1】



〔式 (1) 中、

n は 1 または 2 を表し、 X は酸素原子または硫黄原子を表す。

$-G-R$ における G は、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=S)-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または直接結合、で示される結合様式を表す。

R は水素原子、直鎖または分岐状の C_1-C_8 アルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、炭素環アリール基、ヘテロ原子として酸素原子、窒素原子、および／または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる 1-2 個を有する芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族複素環基を表す。

上記 R における C_1-C_8 アルキル基は、任意の個数の C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、酸素原子を環内に 1-2 個有する C_3-C_6 飽和複素環基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_2-C_7 N -アルキルカルバモイル基、 C_2-C_7 アルカノイル基、無置換または置換されたアロイル基、水酸基、アミノ基、モノ (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、モノ (C_2-C_7 アルカノイル) アミノ基、無置換または置換されたアロイルアミノ基、 C_2-C_7

アルコキシカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、無置換または置換されたフェニル基、無置換または置換されたフェノキシ基、酸素原子・窒素原子・硫黄原子もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有し、ベンゼン環と縮合されていてもよい無置換もしくは置換された芳香族複素環基で置換されていてもよい。

さらに上記Rにおける炭素環アリール基、あるいは酸素原子、窒素原子、および/または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有し、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族複素環基は、任意の個数の C_1-C_8 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_2-C_7 アルカノイル基、無置換または置換されたアロイル基、水酸基、アミノ基、モノ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基、モノ(C_2-C_7 アルカノイル)アミノ基、無置換または置換されたアロイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、無置換または置換されたフェニル基、無置換または置換されたフェノキシ基、酸素原子、窒素原子、および/または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有する無置換もしくは置換された芳香族複素環基で置換されていてもよい。]

【請求項2】 Xが酸素原子である請求項1記載の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩。

【請求項3】 Xが硫黄原子である請求項1記載の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩。

【請求項4】 GSK-3阻害作用を有することを特徴とする請求項1記載の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体または医学上許容される塩。

【請求項5】 請求項1記載の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項6】 請求項4記載の三環性ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン誘導体または医学上許容される塩を有効成分とする、GSK-3が関与する疾患の治療薬または予防薬。

【請求項7】 GSK-3が関与する疾患が、糖尿病、糖尿病合併症、アルツハイマー病、神経変性疾患、躁鬱病、外傷性脳損傷、脱毛症、炎症性疾患、癌および免疫不全からなる群から選ばれた疾患である請求項6記載の治療薬または予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK-3) の阻害作用を有する医薬用の新規なピロロピリミジン誘導体に関する。更に詳しくは、GSK-3活性が原因として関与している疾患、特に耐糖能異常、1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病合併症、アルツハイマー病、神経変性疾患（エイズ脳症、ハンチントン病、パーキンソン病、脳虚血）、躁鬱病、外傷性脳損傷、肥満、アテローム性動脈硬化症、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、シンドロームX、脱毛症、炎症性疾患、癌および免疫不全などに対する治療および／または予防用の薬剤として有用な新規な三環性ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK-3) はセリン／トレオニンキナーゼであり、別々の遺伝子によってコードされる α 型と β 型の2種類のアイソフォームが同定されている（トレンズ・イン・バイオケミカル・サイエンス (Trends Biochem. Sci.)、第16巻、第177頁（1991年））。どちらのGSK-3アイソフォームも単量体構造をとっており、休止細胞では恒常的に活性化されている。GSK-3は当初、グリコーゲン合成酵素を直接リン酸化することによりその活性を阻害するキナーゼとして同定された（ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (Eur. J. Biochem.)、第107巻、第519頁（1980年））。インスリン刺激下では、GSK-3が不活化されることによってグリコーゲン合成

酵素の活性化、さらには糖輸送のようなインスリン作用が引き起こされると考えられている。また、GSK-3はIGF-1やEGFのような他の成長因子によっても受容体チロシンキナーゼからのシグナルを介して不活化されることが知られている（バイオケミカル・ジャーナル（Biochem. J.）、第294巻、第625頁（1993年）；バイオケミカル・ジャーナル（Biochem. J.）、第303巻、第21頁（1994年）；バイオケミカル・ジャーナル（Biochem. J.）、第303巻、第27頁（1994年））。

【0003】

GSK-3阻害剤は、GSK-3の活性化が原因となっている種々の疾患に対する治療において有用である。さらに、GSK-3の阻害は成長因子シグナル伝達経路の活性化をミミックすることから、これらシグナル伝達経路の不活化が原因となっている疾患の治療においても有用である。GSK-3阻害剤が有効であると考えられる種々の疾患について以下に例を示す。

【0004】

1型糖尿病は、膵臓のインスリン産生細胞であるβ細胞が自己免疫的に破壊されることによって引き起こされ、インスリンの欠乏をきたす。このことから、1型糖尿病患者は生命を維持するためにインスリンの日常的な投与が必要である。しかし、現在のインスリン治療では、正常のβ細胞の能力のように厳密な血糖値コントロールを再現することはできない。したがって、1型糖尿病は、心疾患、網膜症、腎症および神経症といった糖尿病合併症を誘発しやすい。

【0005】

2型糖尿病は多因子性疾患であり、肝臓、骨格筋および脂肪組織などでのインスリン抵抗性と膵臓からのインスリン分泌不足によって高血糖が生じる。その結果として、糖尿病性腎症、網膜症、神経症、心疾患などの合併症を誘発する。骨格筋はインスリン刺激によるグルコース取込みにおいて主要な組織であり、取り込まれたグルコースは解糖系／TCA回路あるいはグリコーゲン蓄積のいずれかを介して代謝される。骨格筋でのグリコーゲン蓄積はグルコース恒常性においてたいへん重要な役割を果たしており、2型糖尿病患者においては骨格筋でのグリコーゲン蓄積量が低下している。GSK-3は、グリコーゲン合成酵素をリン酸

化することで末梢組織へのグリコーゲン蓄積を阻害し、インスリン反応性を低下させ、血中グルコースを増加させる方向に働いている。

【0006】

最近、GSK-3は2型糖尿病患者の骨格筋で発現亢進しており、骨格筋GSK-3 α 活性とインスリン作用との間に逆相関が認められることが報告された（ダイアビーズ (Diabetes)、第49巻、第263頁（2000年））。HEK-293細胞でのGSK-3 β および活性型GSK-3 β 変異体（S9A、S9E）の過剰発現は、グリコーゲン合成酵素活性の抑制をもたらす（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci.)、第93巻、第10228頁（1996年））。インスリン受容体とインスリン受容体基質1（IRS-1）を発現させたCHO細胞においてGSK-3 β を過剰発現させると、インスリン作用の低下が起こる（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci.)、第94巻、第9660頁（1997年））。最近、肥満性糖尿病傾向を示すC57BL/6Jマウスを用いた研究から、GSK-3活性亢進とインスリン抵抗性/2型糖尿病の進展との関連性が明らかとなった（ダイアビーズ (Diabetes)、第48巻、第1662頁（1999年））。

【0007】

GSK-3活性を阻害する薬剤としてリチウム塩が知られている（プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci.)、第93巻、第8455頁（1996年））。リチウム塩を用いた治療は、1型および2型糖尿病患者のどちらに対しても血糖値を低下させ、病態を改善することが報告されている（バイオロジカル・トレース・エレメント・リサーチ (Biol. Trace Elements Res.)、第60巻、第131頁（1997年））。ただし、リチウム塩はGSK-3以外の分子ターゲットにも様々な影響を及ぼすことが報告されている。

【0008】

以上のことから、GSK-3阻害剤は、耐糖能異常、1型糖尿病、2型糖尿病

およびその合併症の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0009】

GSK-3がアルツハイマー病の病態の進行に関与することが示唆されている。アルツハイマー病は、脳内でのアミロイドβペプチド(Aβ)の沈着による老人斑の形成と、それに続く神経原線維変化の形成を特徴とする。これらの変化が、神経細胞の大量の死につながり、痴呆症状を呈するにいたる。GSK-3は、この病態の進行の中で、神経原線維変化につながるタウ蛋白の異常リン酸化に関与すると考えられている(アクタ・ニューロパソロジカ(Acta Neuropathol.)、第103巻、第91頁(2002年))。また、GSK-3の阻害剤が、神経細胞死を防ぐという報告もある(ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochem.)、第77巻、第94頁(2001年))。

【0010】

これらのことから、GSK-3阻害剤のアルツハイマー病への適応によって、その病態の進行を遅らせることができると考えられる。現在のところ、アルツハイマー病の治療薬としては対症療法を行なうものが存在するが(エキスパート・オピニオン・オン・ファーマコセラピー(Expert Opin. Pharmacother.)、第1巻、第121頁(1999年))、神経細胞死を防ぎ、病態の進行を遅らせるような薬剤はない。以上のことから、GSK-3阻害剤は、アルツハイマー型痴呆症の改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0011】

GSK-3阻害剤は、神経細胞死、特にグルタミン酸を介した過興奮による神経細胞死を抑制するとの報告がある(プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ジ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci.)、第95巻、第2642頁(1998年)；ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー(J. Neurochem.)、第77巻、第94頁(2001年))。このことは、GSK-3阻害剤が、双極性感情障害(躁鬱病)、てんかんを含む、多くの変性性脳疾患・神経疾患の治療に有用である可能性を示唆する。変性性脳疾患・神経疾患としては、前述のアルツハイマー病の他、双極性感情障害(躁鬱病)、てんかん、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、エイズ痴呆症、筋

萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などが挙げられる。また、グルタミン酸を介した過興奮は、外傷性脳損傷、脳虚血、細菌・ウイルス感染症などにおける脳の障害の要因と考えられ、GSK-3阻害剤はこれらの疾患にも有用であると期待される。これらはすべて、神経細胞の死を伴う疾患である。現在、この神経細胞死を有効に抑制する薬剤はない。以上のことから、GSK-3阻害剤は、種々の神経変性疾患、躁鬱病および外傷性脳損傷などの改善に有効な薬剤になると考えられる。

【0012】

β カテニンはGSK-3の生体内基質であることが知られている。 β カテニンはGSK-3によってリン酸化され、プロテオソーム依存性分解を受ける（エンボ・ジャーナル（EMBO J.）、第17巻、第1371頁（1998年））。一方、一過性の β カテニン安定化は毛髪の発育に役割を担っていると考えられる（セル（Cell）、第95巻、第605頁（1998年））。以上のことから、GSK-3阻害剤は、脱毛症の治療に有効な薬剤になると考えられる。

【0013】

GSK-3 β ノックアウトマウス由来の繊維芽細胞に関する研究から、GSK-3 β が転写因子NF κ Bの活性を正に調節することが示唆されている（ネイチャー（Nature）、第406巻、第86頁（2000年））。NF κ Bは、数多くの炎症刺激に対する細胞応答性を担っている。以上のことから、GSK-3阻害剤は、NF κ B活性を負に調節することを介して炎症性疾患の治療に有効な薬剤になると考えられる。

【0014】

転写因子であるNF-ATはカルシニューリンによって脱リン酸化され、免疫反応を増強する（サイエンス（Science）、第275巻、第1930頁（1997年））。GSK-3は、逆にNF-ATをリン酸化し核外へ輸送することで、初期免疫応答遺伝子の発現を抑制する方向に働いている。以上のことから、GSK-3阻害剤は、癌免疫療法などのための免疫賦活に有効な薬剤になると考えられる。

【0015】

本発明によって与えられる三環性ピロロピリミジン誘導体は新規の化合物であ

る。従来、ハイメニアルディシン (hymenialdisine) 誘導体 (Chemistry & Biology, 2000, 7, 51-63) (国際出願 WO 01/41768号明細書)、マレイミド誘導体 (Chemistry & Biology, 2000, 7, 793-803)、パウロン (paullone) 誘導体 (Eur. J. Biochem., 2000, 267, 5983-5994) (国際出願 WO 01/60374号明細書)、プリン誘導体 (国際出願 WO 98/16528号明細書)、ピリミジンおよびピリジン誘導体 (国際出願 WO 99/65897号明細書)、ヒドロキシフラボン誘導体 (国際出願 WO 00/17184号明細書)、ピリミドン誘導体 (国際出願 WO 00/18758号、WO 01/70683号、WO 01/70729号、WO 01/70728号、WO 01/70727号、WO 01/70727号、WO 01/70726、WO 01/70725号明細書)、ピロール-2, 5-ジオン誘導体 (国際出願 WO 00/21927号、WO 01/74771号明細書)、ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾール-カルボン酸誘導体 (国際出願 WO 01/09106号明細書)、ピラジン誘導体 (国際出願 WO 01/44206号明細書)、二環性阻害剤 (国際出願 WO 01/44246号明細書)、インディルビン (indirubine) 誘導体 (国際出願 WO 01/37819号明細書)、カルボキサミド誘導体 (国際出願 WO 01/42224号明細書)、ペプチド阻害剤 (国際出願 WO 01/49709号明細書)、2, 4-ジアミノチアゾール誘導体 (国際出願 WO 01/56567号明細書)、チアジアソリジンジオン誘導体 (国際出願 WO 01/85685号明細書)、芳香族アミド誘導体 (国際出願 WO 01/81345号明細書) などがグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK-3) 阻害活性を有することが報告されている。しかしながら、これらの化合物は本発明の化合物とは全く異なる。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK-3) に対して選択的でかつ強力な阻害作用を有する臨床応用可能な新規化合物を提供することである。

【0017】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、下記式(1)で表される三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体およびその医学上許容さ

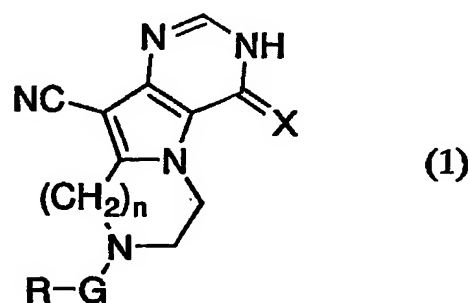
れる塩を見だし、本発明を完成するに至ったものである。

【0018】

すなわち、本発明は下記式(1)で表される三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩である。

【0019】

【化2】



【0020】

[式(1)中、

nは1または2を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。

【0021】

-G-RにおけるGは、-C(=O)-O-, -C(=O)-, -C(=O)-NH-, -C(=S)-NH-, -C(=O)-NH-S(=O)₂-, -S(=O)₂-, または直接結合、で示される結合様式を表す。

【0022】

Rは水素原子、直鎖または分岐状のC₁-C₈アルキル基、C₃-C₈シクロアルキル基、炭素環アリール基、ヘテロ原子として酸素原子、窒素原子、および/または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個を有する芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族複素環基を表す。

【0023】

上記RにおけるC₁-C₈アルキル基は、任意の個数のC₃-C₈シクロアルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、酸素原子を環内に1-2個有するC₃-C₆飽和複素環基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、カルボキシ

ル基、カルバモイル基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_2-C_7 アルカノイル基、無置換または置換されたアロイル基、水酸基、アミノ基、モノ (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、モノ (C_2-C_7 アルカノイル) アミノ基、無置換または置換されたアロイルアミノ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、無置換または置換されたフェニル基、無置換または置換されたフェノキシ基、酸素原子・窒素原子・硫黄原子もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有し、ベンゼン環と縮合されていてもよい無置換もしくは置換された芳香族複素環基で置換されていてもよい。

【0024】

さらに上記Rにおける炭素環アリール基、あるいは酸素原子、窒素原子、および/または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有し、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族複素環基は、任意の個数の C_1-C_8 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基、 C_2-C_7 アルカノイル基、無置換または置換されたアロイル基、水酸基、アミノ基、モノ (C_1-C_8 アルキル) アミノ基、ジ (C_1-C_8 アルキル) アミノ基、モノ (C_2-C_7 アルカノイル) アミノ基、無置換または置換されたアロイルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、無置換または置換されたフェニル基、無置換または置換されたフェノキシ基、酸素原子、窒素原子、および/または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有する無置換もしくは置換された芳香族複素環基で置換されていてもよい。]

【0025】

【発明の実施の形態】

本発明の三環性ピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体は、上記式 (1) で表される化合物である。

【0026】

式(1)中のRにおける「 C_1-C_8 アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、イソヘキシル、5-メチルヘキシル、6-メチルヘプチル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル基などの C_1-C_8 の直鎖または分岐状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、および5-メチルヘキシル基などが挙げられる。

【0027】

Rにおける「 C_3-C_8 シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基などの環状のアルキル基を意味し、その好適な具体例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル基などが挙げられる。

【0028】

Rにおける「炭素環アリール基」とは、たとえば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アントラセニル基などを意味し、その好適な具体例としてはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

【0029】

Rにおける「ヘテロ原子として酸素原子、窒素原子、および/または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個を有する芳香族複素環基、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族複素環基」とは、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンズチエニル、ベンズフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルなどの芳香族複素環を意味し、その好適な具体例としては、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル基などが挙げられる。

【0030】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルコキシ基」とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、イソヘキシル、2-メチルペンチル、1-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル基などの C_1-C_6 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基またはシクロアルキル基と、オキシ基からなる基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、シクロヘブチルオキシ、およびシクロヘキシルオキシ基などが挙げられる。

【0031】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルキルチオ基」とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル基などの C_1-C_6 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基と、チオ基とからなる基を意味し、その好適な具体例としては、メチルチオ基などが挙げられる。

【0032】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_3-C_8 シクロアルキル基」とは、前記Rにおける「 C_3-C_8 シクロアルキル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基をあげることができる。

【0033】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル基などの C_1-C_6 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基を有するカルボニル基を意味し、その好適な具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0034】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「酸素原子を環内に1-2個有する C_3-C_6 飽和複素環基」とは、例えば、オキシラン-2-イル、テトラヒ

ドロフラン-2-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、1, 3-ジオキソラン-2-イル、1, 4-ジオキサラン-2-イルなどの酸素原子を環内に1-2個有する C_3-C_6 の環状エーテルまたは環状アセタールからなる基を意味し、その好適な具体例としては、テトラヒドロピラン-2-イル、1, 3-ジオキソラン-2-イル基などが挙げられる。

【0035】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「酸素原子・窒素原子・硫黄原子もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる1-2個のヘテロ原子を有し、ベンゼン環と縮合されていてもよい無置換もしくは置換された芳香族複素環基」とは、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリルなどの芳香族複素環を意味し、その好適な具体例としては、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル基などが挙げられる。

【0036】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基とは、たとえば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、2-プロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、などの窒素上にアルキルを有するカルバモイル基を意味し、その好適な具体例としてはメチルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基などが挙げられる。

【0037】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての C_2-C_7 アルカノイル基とは、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基、ベンジルカルボニル基などの置換基を意味し、好ましくは、アセチル基などが挙げられる。

【0038】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「無置換または置換されたア

ロイル基」とは、無置換または置換されたフェニル基、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を1-2個有し、無置換または置換されていてもよい芳香族複素環基を有するカルボニル基を意味し、好適な具体例としては、ベンゾイル基などが挙げられる。

【0039】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基」とは、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基などの基を意味し、好ましくは、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基などが挙げられる。

【0040】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「モノ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基」とは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ベンジルアミノ基など1つのアルキル基をもつアミノ基を意味し、好適な具体例としては、メチルアミノ基、ベンジルアミノ基、などが挙げられる。

【0041】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「ジ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基」とは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジベンジルアミノ基などの置換基を意味し、好適な具体例としては、ジメチルアミノ基などが挙げられる。

【0042】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「モノ(C_2-C_7 アルカノイル)アミノ基」とは、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、ベンジルカルボニルアミノ基などの置換基を意味し、好ましい例としては、アセチルアミノ基などが挙げられる。

【0043】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「無置換または置換されたアロイルアミノ基」とは、無置換または置換されていてもよいベンゾイルアミノ基、ヘテロ原子として酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を1-2個有

し、無置換または置換されていてもよい芳香族複素環基を有するカルボニルアミノ基を意味し、好適な具体例としては、ベンゾイルアミノ基などが挙げられる。

【0044】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基」とは、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、2-プロピルスルホニルアミノ基、トリフルオロメチルスルホニル基などの置換基を意味し、好ましくはメチルスルホニル基などが挙げられる。

【0045】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基」とは、ベンゼンスルホニルアミノ基、p-トルエンスルホニルアミノ基などの置換基を意味し、好ましくは、ベンゼンスルホニルアミノ基が挙げられる。

【0046】

Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味し、その好適な具体例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

【0047】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_1-C_6 アルコキシ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルコキシ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0048】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_1-C_8 アルキル基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0049】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_1-C_6 アルキルチオ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルキルチオ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ

基を挙げることができる。

【0050】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0051】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_2-C_7 N-アルキルカルバモイル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0052】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_1-C_6 アルカノイル基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルカノイル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0053】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「無置換または置換されたアロイル基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「無置換または置換されたアロイル基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0054】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「モノ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「モノ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0055】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「ジ(C_1-C_8 アルキル)アミノ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換

基としての「ジ (C_1-C_8 アルキル) アミノ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0056】

Rにおけるフェニル基、または芳香族複素環基の置換基としての「モノ (C_2-C_7 アルカノイル) アミノ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「モノ (C_2-C_7 アルカノイル) アミノ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0057】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「無置換または置換されたアロイルアミノ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「無置換または置換されたアロイルアミノ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0058】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0059】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基」とは、前記Rにおける C_1-C_8 アルキル基の置換基としての「無置換または置換されたフェニルスルホニルアミノ基」の定義と同様であり、その好適な具体例も同じ基を挙げることができる。

【0060】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味し、その好適な具体例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

【0061】

Rにおける炭素環アリール基、または芳香族複素環基の置換基としての「酸素

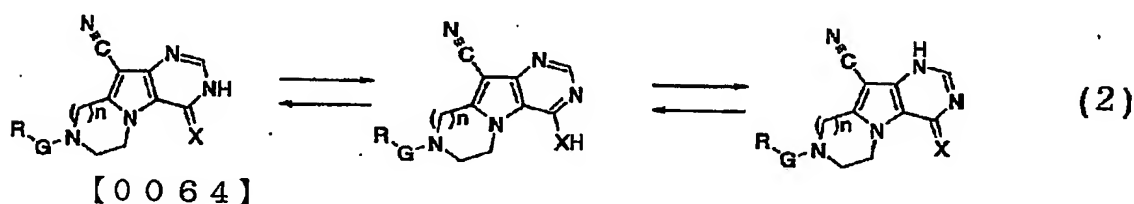
原子、窒素原子、および／または硫黄原子、もしくはそれらの組み合わせからなる群から選ばれる 1-2 個のヘテロ原子を有する無置換もしくは置換された芳香族複素環基」とは、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルなどの芳香族複素環を意味し、その好適な具体例としては、チエニル、フリル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル基などが挙げられる。

【0062】

本発明の三環性ピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体 (1) は、下記式 (2)

【0063】

【化 3】



〔式中、G、R、n、およびXは、それぞれ上記式 (1) におけるG、R、n、およびXの定義と同様である。〕

で表されるような互変異性体が存在するが、これらの互変異性体もすべて本発明の範囲に含まれる。

【0065】

本発明のピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体 (1) は、不斉炭素が存在する場合には、光学活性体、そのラセミ体等が存在するが、これらもすべて本発明の範囲に含まれる。

【0066】

本発明の三環性ピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体 (1) はその分子中に塩基性基が存在してもよく、この場合は必要に応じて医学上許容される酸付加塩に変換することができる。かかる酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、炭酸等の鉱酸；あるいは酢酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸

、乳酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸等の有機酸などがあげられる。

【0067】

本発明の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体(1)はその分子中に酸性基が存在してもよく、この場合は必要に応じて医学上許容される塩に変換することができる。かかる塩としては、非毒性のカチオン塩が挙げられ、具体的には、 Na^+ 、 K^+ 等のアルカリ金属イオン； Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等のアルカリ土類金属イオン； Al^{3+} 、 Zn^{2+} 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン(Lysine)、コリン、エタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基と塩が挙げられる。

【0068】

本発明の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体(1)は、GSK-3活性を阻害する効果があり、GSK-3活性阻害剤として臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能である。

【0069】

また、本発明の三環性ピロロ[3, 2-d]ピリミジン誘導体(1)および医学上許容される塩は、製薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに、医薬組成物とすることができる。この医薬組成物は種々の剤形に成形して、経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸内への投与が挙げられる。

【0070】

経口投与の剤形としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などが挙げられる。

【0071】

ここで、錠剤の成形方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成形することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成形することがで

きる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成形方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成形することができる。カプセル剤の成形方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成形することができる。

【 0 0 7 2 】

非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、例えば生理食塩水など水溶性液剤に溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

【 0 0 7 3 】

経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤形として用いることができる。軟膏剤は、油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤は乳化剤と混合して成形することができる。

【 0 0 7 4 】

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加することができる。

【 0 0 7 5 】

また、これら種々の製剤は、必要に応じて、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、殺菌剤の配合の処置を適宜行うことによって無菌化することができる。

【 0 0 7 6 】

本発明の三環性ピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体 (1) および医学上許容される塩の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では 1 - 500 mg / 日 / 人程度である。静脈、皮下、筋肉、経皮などの非経口的投与では、0.1 - 100 mg / 日 / 人程度である。

【 0 0 7 7 】

上記式 (1) で表される化合物の具体例は、表 1 - 表 23 において定義される n (1 または 2)、 X (酸素原子または硫黄原子)、部分構造 $G_1 - G_7$ 、置換基

R_1-R_{104} の任意の組み合わせによって示される。この中で好ましい組み合わせの例としては、表1-表23に記載されたものが挙げられる。

【0078】

なお、表1-表23において、

n および X は式(1)における定義と同じである。

G_1-G_7 は式(1)における部分構造 G の具体例であり、

$-G_1-R$ は下式(3)で示される構造を表し、

【0079】

【化4】



【0080】

$-G_2-R$ は下式(4)で示される構造を表し、

【0081】

【化5】

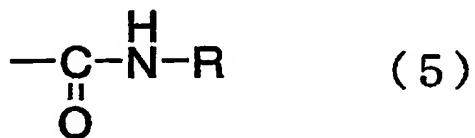


【0082】

$-G_3-R$ は下式(5)で示される構造を表し、

【0083】

【化6】

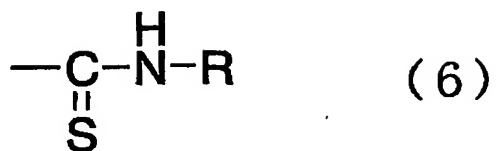


【0084】

$-G_4-R$ は下式(6)で示される構造を表し、

【0085】

【化7】

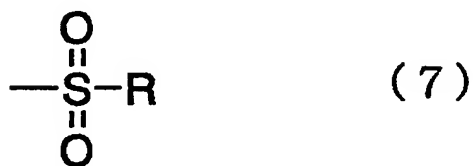


【0086】

、 $-\text{G}_5-\text{R}$ は下式(7)で示される構造を表し、

【0087】

【化8】

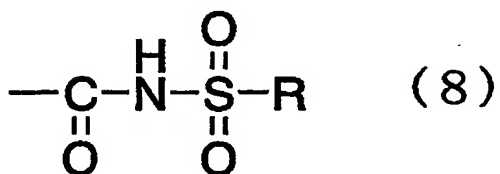


【0088】

$-\text{G}_6-\text{R}$ は下式(8)で示される構造を表し、

【0089】

【化9】



【0090】

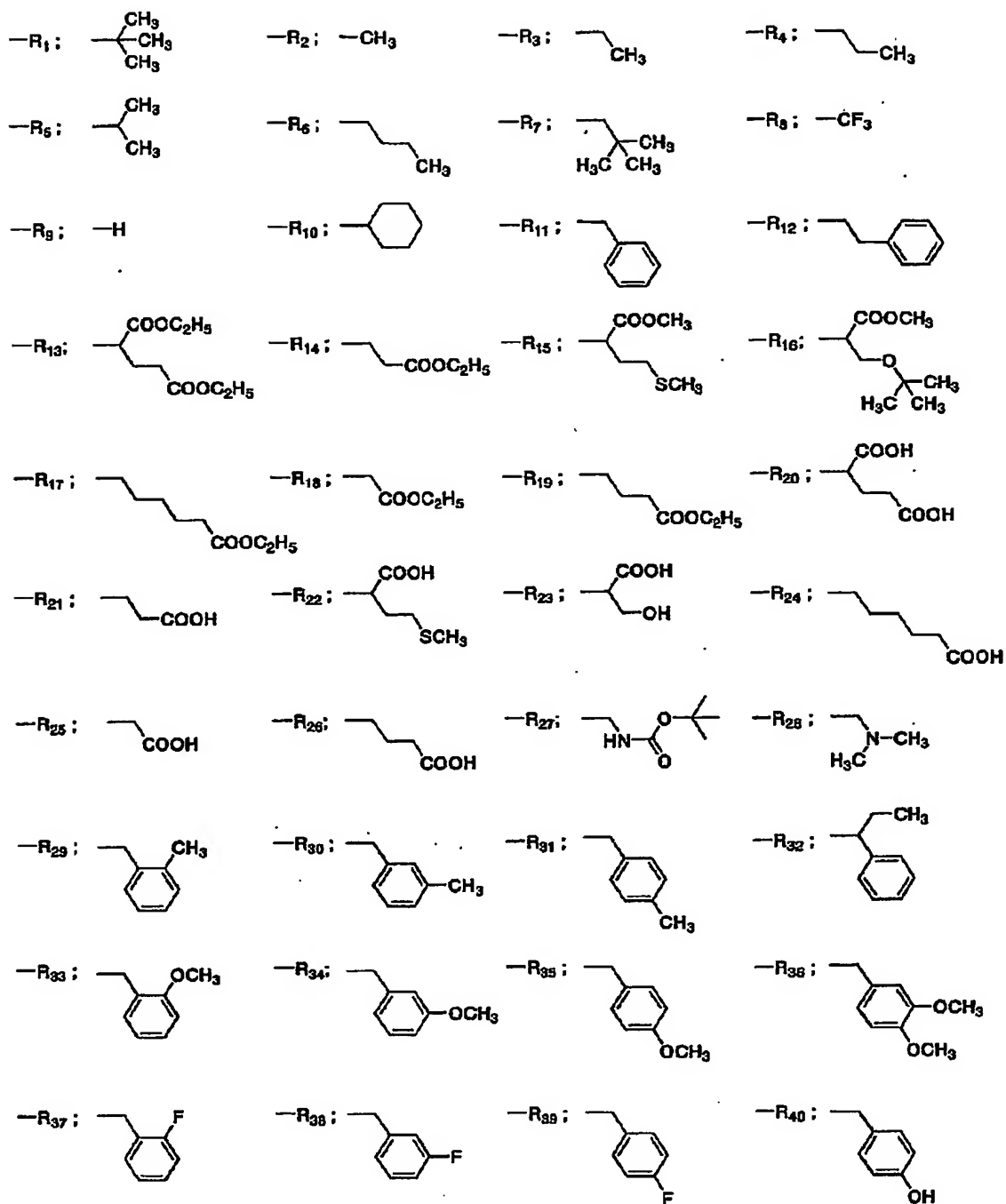
G_7 は単結合を表す。

【0091】

また、表1において、 $\text{R}_1-\text{R}_{104}$ は式(1)における置換基Rの具体例であり、それぞれ、以下の構造を示す。

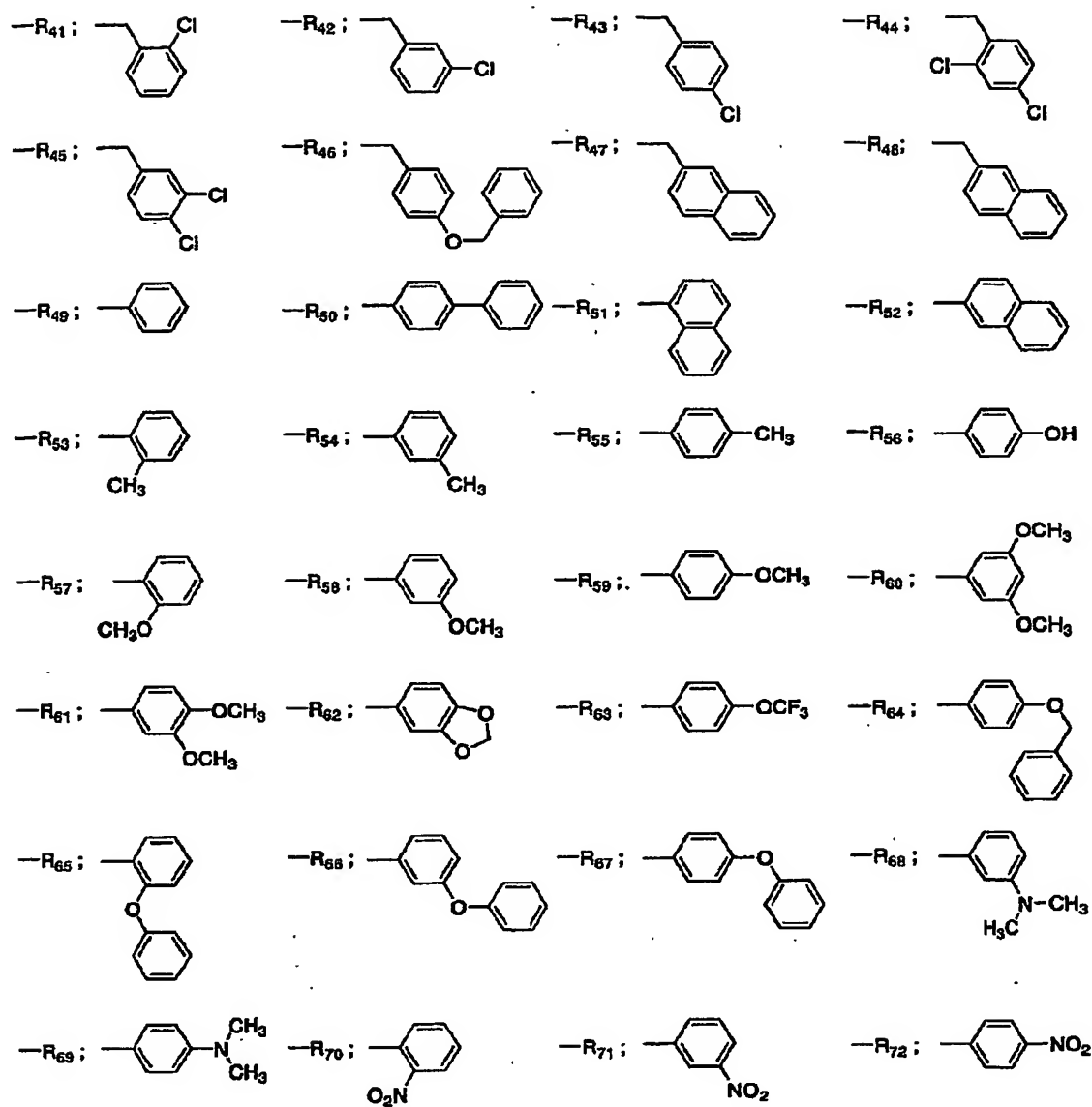
【0092】

【化 10】



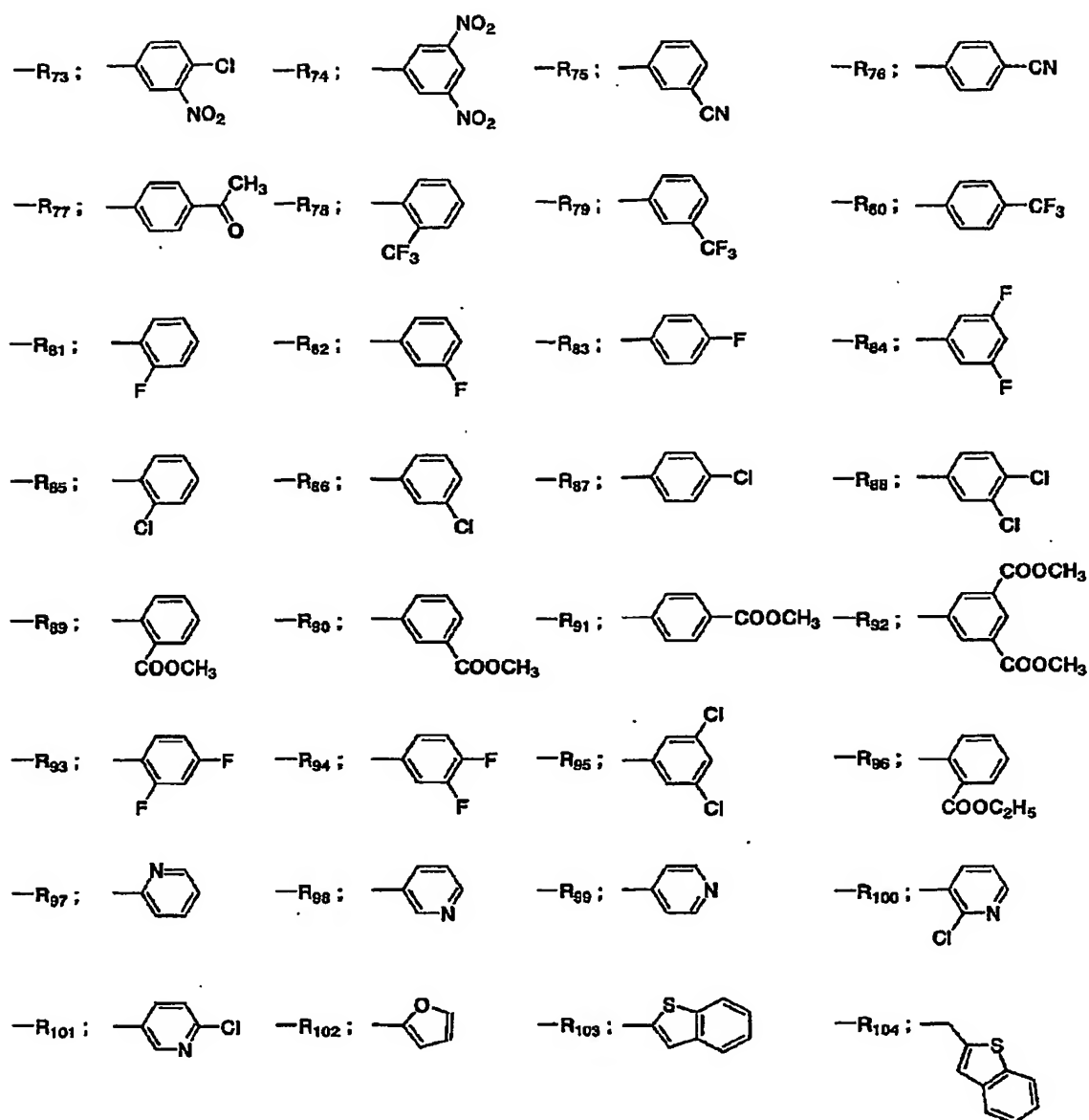
【0093】

【化 11】



【0094】

【化 12】



【0095】

【表 1】

化合物番号	n	X	G	R
1	2	O	G_1	R_1
2	2	O	G_1	R_2
3	2	O	G_1	R_3
4	2	O	G_1	R_{11}
5	2	O	G_2	R_1
6	2	O	G_2	R_2
7	2	O	G_2	R_3
8	2	O	G_2	R_4
9	2	O	G_2	R_5
10	2	O	G_2	R_6
11	2	O	G_2	R_7
12	2	O	G_2	R_8
13	2	O	G_2	R_{10}
14	2	O	G_2	R_{11}
15	2	O	G_2	R_{12}
16	2	O	G_2	R_{21}
17	2	O	G_2	R_{22}
18	2	O	G_2	R_{23}
19	2	O	G_2	R_{24}
20	2	O	G_2	R_{25}
21	2	O	G_2	R_{26}
22	2	O	G_2	R_{27}
23	2	O	G_2	R_{28}
24	2	O	G_2	R_{29}
25	2	O	G_2	R_{30}

【0096】

【表 2】

化合物番号	n	X	G	R
26	2	O	G ₂	R ₃₁
27	2	O	G ₂	R ₃₂
28	2	O	G ₂	R ₃₃
29	2	O	G ₂	R ₃₄
30	2	O	G ₂	R ₃₅
31	2	O	G ₂	R ₃₆
32	2	O	G ₂	R ₃₇
33	2	O	G ₂	R ₃₈
34	2	O	G ₂	R ₃₉
35	2	O	G ₂	R ₄₀
36	2	O	G ₂	R ₄₁
37	2	O	G ₂	R ₄₂
38	2	O	G ₂	R ₄₃
39	2	O	G ₂	R ₄₄
40	2	O	G ₂	R ₄₅
41	2	O	G ₂	R ₄₆
42	2	O	G ₂	R ₄₇
43	2	O	G ₂	R ₄₈
44	2	O	G ₂	R ₄₉
45	2	O	G ₂	R ₆₀
46	2	O	G ₂	R ₅₁
47	2	O	G ₂	R ₅₂
48	2	O	G ₂	R ₅₃
49	2	O	G ₂	R ₅₄
50	2	O	G ₂	R ₅₅

【0097】

【表 3】

化合物番号	n	X	G	R
5 1	2	O	G ₂	R ₅₆
5 2	2	O	G ₂	R ₅₇
5 3	2	O	G ₂	R ₅₈
5 4	2	O	G ₂	R ₅₉
5 5	2	O	G ₂	R ₆₀
5 6	2	O	G ₂	R ₆₁
5 7	2	O	G ₂	R ₆₂
5 8	2	O	G ₂	R ₆₃
5 9	2	O	G ₂	R ₆₄
6 0	2	O	G ₂	R ₆₅
6 1	2	O	G ₂	R ₆₆
6 2	2	O	G ₂	R ₆₇
6 3	2	O	G ₂	R ₆₈
6 4	2	O	G ₂	R ₆₉
6 5	2	O	G ₂	R ₇₀
6 6	2	O	G ₂	R ₇₁
6 7	2	O	G ₂	R ₇₂
6 8	2	O	G ₂	R ₇₃
6 9	2	O	G ₂	R ₇₄
7 0	2	O	G ₂	R ₇₅
7 1	2	O	G ₂	R ₇₆
7 2	2	O	G ₂	R ₇₇
7 3	2	O	G ₂	R ₇₈
7 4	2	O	G ₂	R ₇₉
7 5	2	O	G ₂	R ₈₀

【0098】

【表 4】

化合物番号	n	X	G	R
76	2	O	G ₂	R ₈₁
77	2	O	G ₂	R ₈₂
78	2	O	G ₂	R ₈₃
79	2	O	G ₂	R ₈₄
80	2	O	G ₂	R ₈₅
81	2	O	G ₂	R ₈₆
82	2	O	G ₂	R ₈₇
83	2	O	G ₂	R ₈₈
84	2	O	G ₂	R ₈₉
85	2	O	G ₂	R ₉₀
86	2	O	G ₂	R ₈₁
87	2	O	G ₂	R ₈₂
88	2	O	G ₂	R ₈₃
89	2	O	G ₂	R ₈₄
90	2	O	G ₂	R ₈₅
91	2	O	G ₂	R ₈₆
92	2	O	G ₂	R ₈₇
93	2	O	G ₂	R ₈₈
94	2	O	G ₂	R ₈₉
95	2	O	G ₂	R ₉₀
96	2	O	G ₂	R ₉₁
97	2	O	G ₂	R ₉₂
98	2	O	G ₂	R ₉₃
99	2	O	G ₂	R ₉₄
100	2	O	G ₂	R ₉₅

【0099】

【表 5】

化合物番号	n	X	G	R
101	2	O	G ₂	R ₉₆
102	2	O	G ₂	R ₉₇
103	2	O	G ₂	R ₉₈
104	2	O	G ₂	R ₉₉
105	2	O	G ₂	R ₁₀₀
106	2	O	G ₂	R ₁₀₁
107	2	O	G ₂	R ₁₀₂
108	2	O	G ₂	R ₁₀₃
109	2	O	G ₂	R ₁₀₄
110	2	O	G ₃	R ₁
111	2	O	G ₃	R ₂
112	2	O	G ₃	R ₃
113	2	O	G ₃	R ₄
114	2	O	G ₃	R ₅
115	2	O	G ₃	R ₆
116	2	O	G ₃	R ₇
117	2	O	G ₃	R ₉
118	2	O	G ₃	R ₁₀
119	2	O	G ₃	R ₁₁
120	2	O	G ₃	R ₁₂
121	2	O	G ₃	R ₁₃
122	2	O	G ₃	R ₁₄
123	2	O	G ₃	R ₁₅
124	2	O	G ₃	R ₁₆
125	2	O	G ₃	R ₁₇

【0100】

【表6】

化合物番号	n	X	G	R
126	2	O	G ₃	R ₁₈
127	2	O	G ₃	R ₁₉
128	2	O	G ₃	R ₂₀
129	2	O	G ₃	R ₂₁
130	2	O	G ₃	R ₂₂
131	2	O	G ₃	R ₂₃
132	2	O	G ₃	R ₂₄
133	2	O	G ₃	R ₂₅
134	2	O	G ₃	R ₂₆
135	2	O	G ₃	R ₂₉
136	2	O	G ₃	R ₃₀
137	2	O	G ₃	R ₃₁
138	2	O	G ₃	R ₃₂
139	2	O	G ₃	R ₃₃
140	2	O	G ₃	R ₃₄
141	2	O	G ₃	R ₃₅
142	2	O	G ₃	R ₃₆
143	2	O	G ₃	R ₃₇
144	2	O	G ₃	R ₃₈
145	2	O	G ₃	R ₃₉
146	2	O	G ₃	R ₄₀
147	2	O	G ₃	R ₄₁
148	2	O	G ₃	R ₄₂
149	2	O	G ₃	R ₄₃
150	2	O	G ₃	R ₄₄

【0101】

【表 7】

化合物番号	n	X	G	R
151	2	O	G ₃	R ₄₆
152	2	O	G ₃	R ₄₆
153	2	O	G ₃	R ₄₇
154	2	O	G ₃	R ₄₈
155	2	O	G ₃	R ₄₉
156	2	O	G ₃	R ₅₀
157	2	O	G ₃	R ₅₁
158	2	O	G ₃	R ₆₂
159	2	O	G ₃	R ₆₃
160	2	O	G ₃	R ₅₄
161	2	O	G ₃	R ₆₅
162	2	O	G ₃	R ₅₆
163	2	O	G ₃	R ₆₇
164	2	O	G ₃	R ₆₈
165	2	O	G ₃	R ₆₉
166	2	O	G ₃	R ₆₀
167	2	O	G ₃	R ₆₁
168	2	O	G ₃	R ₆₂
169	2	O	G ₃	R ₆₃
170	2	O	G ₃	R ₆₄
171	2	O	G ₃	R ₆₅
172	2	O	G ₃	R ₆₆
173	2	O	G ₃	R ₆₇
174	2	O	G ₃	R ₆₈
175	2	O	G ₃	R ₆₉

【0102】

【表8】

化合物番号	n	X	G	R
176	2	O	G ₃	R ₇₀
177	2	O	G ₃	R ₇₁
178	2	O	G ₃	R ₇₂
179	2	O	G ₃	R ₇₃
180	2	O	G ₃	R ₇₄
181	2	O	G ₃	R ₇₅
182	2	O	G ₃	R ₇₆
183	2	O	G ₃	R ₇₇
184	2	O	G ₃	R ₇₈
185	2	O	G ₃	R ₇₉
186	2	O	G ₃	R ₈₀
187	2	O	G ₃	R ₈₁
188	2	O	G ₃	R ₈₂
189	2	O	G ₃	R ₈₃
190	2	O	G ₃	R ₈₄
191	2	O	G ₃	R ₈₅
192	2	O	G ₃	R ₈₆
193	2	O	G ₃	R ₈₇
194	2	O	G ₃	R ₈₈
195	2	O	G ₃	R ₈₉
196	2	O	G ₃	R ₉₀
197	2	O	G ₃	R ₉₁
198	2	O	G ₃	R ₉₂
199	2	O	G ₃	R ₉₃
200	2	O	G ₃	R ₉₄

【0103】

【表9】

化合物番号	n	X	G	R
201	2	O	G ₃	R ₀₅
202	2	O	G ₃	R ₉₆
203	2	O	G ₄	R ₁
204	2	O	G ₄	R ₂
205	2	O	G ₄	R ₃
206	2	O	G ₄	R ₄
207	2	O	G ₄	R ₅
208	2	O	G ₄	R ₆
209	2	O	G ₄	R ₇
210	2	O	G ₄	R ₉
211	2	O	G ₄	R ₁₀
212	2	O	G ₄	R ₁₁
213	2	O	G ₄	R ₁₂
214	2	O	G ₄	R ₁₄
215	2	O	G ₄	R ₁₈
216	2	O	G ₄	R ₁₉
217	2	O	G ₄	R ₂₉
218	2	O	G ₄	R ₃₀
219	2	O	G ₄	R ₃₁
220	2	O	G ₄	R ₃₃
221	2	O	G ₄	R ₃₄
222	2	O	G ₄	R ₃₅
223	2	O	G ₄	R ₄₁
224	2	O	G ₄	R ₄₂
225	2	O	G ₄	R ₄₃

【0104】

【表 10】

化合物番号	n	X	G	R
226	2	O	G ₄	R ₄₄
227	2	O	G ₄	R ₄₇
228	2	O	G ₄	R ₄₈
229	2	O	G ₄	R ₄₉
230	2	O	G ₄	R ₅₀
231	2	O	G ₄	R ₅₁
232	2	O	G ₄	R ₅₂
233	2	O	G ₅	R ₂
234	2	O	G ₅	R ₄₉
235	2	O	G ₅	R ₅₅
236	2	O	G ₅	R ₅₉
237	2	O	G ₅	R ₇₁
238	2	O	G ₅	R ₇₂
239	2	O	G ₆	R ₄₉
240	2	O	G ₆	R ₅₅
241	2	O	G ₆	R ₅₉
242	2	O	G ₆	R ₈₅
243	2	O	G ₆	R ₈₇
244	2	O	G ₇	R ₂
245	2	O	G ₇	R ₃
246	2	O	G ₇	R ₄
247	2	O	G ₇	R ₅
248	2	O	G ₇	R ₆
249	2	O	G ₇	R ₉
250	2	O	G ₇	R ₁₀

【0105】

【表 11】

化合物番号	n	X	G	R
251	2	O	G ₇	R ₁₁
252	2	O	G ₇	R ₁₂
253	2	O	G ₇	R ₁₄
254	2	O	G ₇	R ₁₈
255	2	O	G ₇	R ₂₁
256	2	O	G ₇	R ₂₅
257	2	O	G ₇	R ₂₉
258	2	O	G ₇	R ₃₀
259	2	O	G ₇	R ₃₁
260	2	O	G ₇	R ₃₃
261	2	O	G ₇	R ₃₄
262	2	O	G ₇	R ₃₅
263	2	O	G ₇	R ₃₆
264	2	O	G ₇	R ₃₇
265	2	O	G ₇	R ₃₈
266	2	O	G ₇	R ₃₉
267	2	O	G ₇	R ₄₀
268	2	O	G ₇	R ₄₁
269	2	O	G ₇	R ₄₂
270	2	O	G ₇	R ₄₃
271	2	O	G ₇	R ₄₄
272	2	O	G ₇	R ₄₅
273	2	O	G ₇	R ₄₆
274	2	O	G ₇	R ₄₇
275	2	O	G ₇	R ₄₈

【0106】

【表12】

化合物番号	n	X	G	R
276	2	S	G ₁	R ₁
277	2	S	G ₂	R ₂
278	2	S	G ₂	R ₃
279	2	S	G ₂	R ₅
280	2	S	G ₂	R ₈
281	2	S	G ₂	R ₁₀
282	2	S	G ₂	R ₁₁
283	2	S	G ₂	R ₁₂
284	2	S	G ₂	R ₂₇
285	2	S	G ₂	R ₂₈
286	2	S	G ₂	R ₃₃
287	2	S	G ₂	R ₃₄
288	2	S	G ₂	R ₃₅
289	2	S	G ₂	R ₃₆
290	2	S	G ₂	R ₄₁
291	2	S	G ₂	R ₄₂
292	2	S	G ₂	R ₄₃
293	2	S	G ₂	R ₄₄
294	2	S	G ₂	R ₄₅
295	2	S	G ₂	R ₄₇
296	2	S	G ₂	R ₄₈
297	2	S	G ₂	R ₄₉
298	2	S	G ₂	R ₅₁
299	2	S	G ₂	R ₅₂
300	2	S	G ₂	R ₅₃

【0107】

【表 13】

化合物番号	n	X	G	R
301	2	S	G ₂	R ₅₄
302	2	S	G ₂	R ₅₅
303	2	S	G ₂	R ₅₇
304	2	S	G ₂	R ₅₈
305	2	S	G ₂	R ₅₉
306	2	S	G ₂	R ₆₁
307	2	S	G ₂	R ₆₂
308	2	S	G ₂	R ₆₃
309	2	S	G ₂	R ₆₄
310	2	S	G ₂	R ₆₉
311	2	S	G ₂	R ₇₂
312	2	S	G ₂	R ₇₆
313	2	S	G ₂	R ₇₇
314	2	S	G ₂	R ₈₀
315	2	S	G ₂	R ₈₅
316	2	S	G ₂	R ₈₆
317	2	S	G ₂	R ₈₇
318	2	S	G ₂	R ₉₁
319	2	S	G ₂	R ₉₅
320	2	S	G ₂	R ₉₇
321	2	S	G ₂	R ₉₈
322	2	S	G ₂	R ₉₉
323	2	S	G ₂	R ₁₀₂
324	2	S	G ₂	R ₁₀₃
325	2	S	G ₃	R ₂

【0108】

【表 14】

化合物番号	n	X	G	R
326	2	S	G ₃	R ₃
327	2	S	G ₃	R ₄
328	2	S	G ₃	R ₅
329	2	S	G ₃	R ₁₀
330	2	S	G ₃	R ₁₁
331	2	S	G ₃	R ₁₃
332	2	S	G ₃	R ₁₄
333	2	S	G ₃	R ₁₅
334	2	S	G ₃	R ₁₆
335	2	S	G ₃	R ₁₇
336	2	S	G ₃	R ₁₈
337	2	S	G ₃	R ₁₉
338	2	S	G ₃	R ₃₃
339	2	S	G ₃	R ₃₄
340	2	S	G ₃	R ₃₅
341	2	S	G ₃	R ₃₇
342	2	S	G ₃	R ₃₈
343	2	S	G ₃	R ₃₉
344	2	S	G ₃	R ₄₁
345	2	S	G ₃	R ₄₂
346	2	S	G ₃	R ₄₃
347	2	S	G ₃	R ₄₄
348	2	S	G ₃	R ₄₅
349	2	S	G ₃	R ₄₇
350	2	S	G ₃	R ₄₈

【0109】

【表 15】

化合物番号	n	X	G	R
351	2	S	G ₃	R ₄₉
352	2	S	G ₃	R ₅₁
353	2	S	G ₃	R ₅₂
354	2	S	G ₃	R ₅₃
355	2	S	G ₃	R ₅₄
356	2	S	G ₃	R ₅₅
357	2	S	G ₃	R ₅₆
358	2	S	G ₃	R ₅₇
359	2	S	G ₃	R ₅₈
360	2	S	G ₃	R ₅₉
361	2	S	G ₃	R ₆₁
362	2	S	G ₃	R ₆₂
363	2	S	G ₃	R ₆₃
364	2	S	G ₃	R ₆₄
365	2	S	G ₃	R ₇₁
366	2	S	G ₃	R ₈₅
367	2	S	G ₃	R ₈₆
368	2	S	G ₃	R ₈₇
369	2	S	G ₃	R ₉₁
370	2	S	G ₄	R ₂
371	2	S	G ₄	R ₃
372	2	S	G ₄	R ₅
373	2	S	G ₄	R ₁₀
374	2	S	G ₄	R ₁₁
375	2	S	G ₄	R ₁₂

【0110】

【表 16】

化合物番号	n	X	G	R
376	2	S	G ₄	R ₂₉
377	2	S	G ₄	R ₃₀
378	2	S	G ₄	R ₃₁
379	2	S	G ₄	R ₃₃
380	2	S	G ₄	R ₃₄
381	2	S	G ₄	R ₃₅
382	2	S	G ₄	R ₃₆
383	2	S	G ₄	R ₄₁
384	2	S	G ₄	R ₄₂
385	2	S	G ₄	R ₄₃
386	2	S	G ₄	R ₄₄
387	2	S	G ₄	R ₄₅
388	2	S	G ₄	R ₄₆
389	2	S	G ₄	R ₄₇
390	2	S	G ₄	R ₄₈
391	2	S	G ₄	R ₄₉
392	2	S	G ₄	R ₅₁
393	2	S	G ₄	R ₅₂
394	2	S	G ₄	R ₅₃
395	2	S	G ₄	R ₅₄
396	2	S	G ₄	R ₅₅
397	2	S	G ₄	R ₅₆
398	2	S	G ₄	R ₅₇
399	2	S	G ₄	R ₅₈
400	2	S	G ₄	R ₅₉

【0111】

【表 17】

化合物番号	n	X	G	R
401	2	S	G ₄	R ₆₄
402	2	S	G ₄	R ₈₅
403	2	S	G ₄	R ₈₆
404	2	S	G ₄	R ₈₇
405	2	S	G ₄	R ₉₁
406	2	S	G ₄	R ₉₅
407	2	S	G ₄	R ₉₉
408	2	S	G ₅	R ₂
409	2	S	G ₅	R ₁₁
410	2	S	G ₅	R ₄₉
411	2	S	G ₇	R ₂
412	2	S	G ₇	R ₅
413	2	S	G ₇	R ₉
414	2	S	G ₇	R ₁₁
415	2	S	G ₇	R ₁₂
416	2	S	G ₇	R ₁₈
417	2	S	G ₇	R ₂₅
418	2	S	G ₇	R ₂₉
419	2	S	G ₇	R ₃₀
420	2	S	G ₇	R ₃₁
421	2	S	G ₇	R ₃₃
422	2	S	G ₇	R ₃₄
423	2	S	G ₇	R ₃₅
424	2	S	G ₇	R ₃₇
425	2	S	G ₇	R ₃₈

【0112】

【表 18】

化合物番号	n	X	G	R
426	2	S	G ₇	R ₃₉
427	2	S	G ₇	R ₄₀
428	2	S	G ₇	R ₄₁
429	2	S	G ₇	R ₄₂
430	2	S	G ₇	R ₄₃
431	2	S	G ₇	R ₄₄
432	2	S	G ₇	R ₄₇
433	2	S	G ₇	R ₄₈
434	1	O	G ₁	R ₁
435	1	O	G ₂	R ₂
436	1	O	G ₂	R ₃
437	1	O	G ₂	R ₄
438	1	O	G ₂	R ₅
439	1	O	G ₂	R ₈
440	1	O	G ₂	R ₁₀
441	1	O	G ₂	R ₁₁
442	1	O	G ₂	R ₁₂
443	1	O	G ₂	R ₁₄
444	1	O	G ₂	R ₁₈
445	1	O	G ₂	R ₂₁
446	1	O	G ₂	R ₂₅
447	1	O	G ₂	R ₂₇
448	1	O	G ₂	R ₂₈
449	1	O	G ₂	R ₄₉
450	1	O	G ₂	R ₅₁

【0113】

【表 19】

化合物番号	n	X	G	R
451	1	O	G ₂	R ₅₂
452	1	O	G ₂	R ₅₉
453	1	O	G ₂	R ₈₅
454	1	O	G ₂	R ₈₆
455	1	O	G ₂	R ₈₇
456	1	O	G ₃	R ₅
457	1	O	G ₃	R ₁₀
458	1	O	G ₃	R ₁₁
459	1	O	G ₃	R ₁₂
460	1	O	G ₃	R ₁₈
461	1	O	G ₃	R ₂₅
462	1	O	G ₃	R ₄₉
463	1	O	G ₃	R ₆₁
464	1	O	G ₃	R ₅₂
465	1	O	G ₃	R ₅₃
466	1	O	G ₃	R ₅₄
467	1	O	G ₃	R ₅₅
468	1	O	G ₃	R ₅₆
469	1	O	G ₃	R ₅₇
470	1	O	G ₃	R ₅₈
471	1	O	G ₃	R ₅₉
472	1	O	G ₃	R ₆₀
473	1	O	G ₃	R ₆₁
474	1	O	G ₃	R ₆₄
475	1	O	G ₃	R ₈₅

【0114】

【表 20】

化合物番号	n	X	G	R
476	1	O	G ₃	R ₈₆
477	1	O	G ₃	R ₈₇
478	1	O	G ₃	R ₈₅
479	1	O	G ₃	R ₉₀
480	1	O	G ₃	R ₉₁
481	1	O	G ₄	R ₂
482	1	O	G ₄	R ₃
483	1	O	G ₄	R ₄
484	1	O	G ₄	R ₅
485	1	O	G ₄	R ₈
486	1	O	G ₄	R ₁₀
487	1	O	G ₄	R ₁₁
488	1	O	G ₄	R ₁₂
489	1	O	G ₄	R ₁₄
490	1	O	G ₄	R ₁₈
491	1	O	G ₄	R ₂₁
492	1	O	G ₄	R ₂₅
493	1	O	G ₄	R ₂₇
494	1	O	G ₄	R ₂₈
495	1	O	G ₄	R ₄₉
496	1	O	G ₄	R ₅₁
497	1	O	G ₄	R ₅₂
498	1	O	G ₄	R ₅₉
499	1	O	G ₄	R ₈₅
500	1	O	G ₄	R ₈₆

【0115】

【表 21】

化合物番号	n	X	G	R
501	1	O	G ₄	R ₈₇
502	1	O	G ₄	R ₈₉
503	1	O	G ₄	R ₉₀
504	1	O	G ₄	R ₉₁
505	1	O	G ₅	R ₂
506	1	O	G ₅	R ₁₁
507	1	O	G ₅	R ₄₁
508	1	O	G ₇	R ₂
509	1	O	G ₇	R ₃
510	1	O	G ₇	R ₁₁
511	1	O	G ₇	R ₁₂
512	1	O	G ₇	R ₁₈
513	1	O	G ₇	R ₂₅
514	1	O	G ₇	R ₃₅
515	1	O	G ₇	R ₄₃
516	1	S	G ₁	R ₁
517	1	S	G ₂	R ₂
518	1	S	G ₂	R ₃
519	1	S	G ₂	R ₄
520	1	S	G ₂	R ₅
521	1	S	G ₂	R ₈
522	1	S	G ₂	R ₁₀
523	1	S	G ₂	R ₁₁
524	1	S	G ₂	R ₁₂
525	1	S	G ₂	R ₁₄

【0116】.

【表 2 2】

化合物番号	n	X	G	R
526	1	S	G ₂	R ₁₈
527	1	S	G ₂	R ₂₁
528	1	S	G ₂	R ₂₆
529	1	S	G ₂	R ₂₇
530	1	S	G ₂	R ₂₈
531	1	S	G ₂	R ₄₉
532	1	S	G ₂	R ₅₁
533	1	S	G ₂	R ₅₂
534	1	S	G ₂	R ₅₉
535	1	S	G ₂	R ₈₅
536	1	S	G ₂	R ₈₆
537	1	S	G ₂	R ₈₇
538	1	S	G ₃	R ₅
539	1	S	G ₃	R ₁₀
540	1	S	G ₃	R ₁₁
541	1	S	G ₃	R ₁₂
542	1	S	G ₃	R ₁₈
543	1	S	G ₃	R ₂₆
544	1	S	G ₃	R ₄₉
545	1	S	G ₃	R ₅₁
546	1	S	G ₃	R ₅₂
547	1	S	G ₃	R ₆₀
548	1	S	G ₃	R ₆₁
549	1	S	G ₃	R ₈₅
550	1	S	G ₃	R ₈₆

【0117】

【表 2 3】

化合物番号	n	X	G	R
5 5 1	1	S	G ₃	R ₈₇
5 5 2	1	S	G ₄	R ₅
5 5 3	1	S	G ₄	R ₁₁
5 5 4	1	S	G ₄	R ₄₁
5 5 5	1	S	G ₄	R ₅₉
5 5 6	1	S	G ₄	R ₈₇
5 5 7	1	S	G ₅	R ₂
5 5 8	1	S	G ₅	R ₁₁
5 5 9	1	S	G ₅	R ₄₁
5 6 0	1	S	G ₇	R ₂
5 6 1	1	S	G ₇	R ₃
5 6 2	1	S	G ₇	R ₁₁
5 6 3	1	S	G ₇	R ₁₂
5 6 4	1	S	G ₇	R ₁₈
5 6 5	1	S	G ₇	R ₂₅
5 6 6	1	S	G ₇	R ₃₅
5 6 7	1	S	G ₇	R ₄₃

【0 1 1 8】

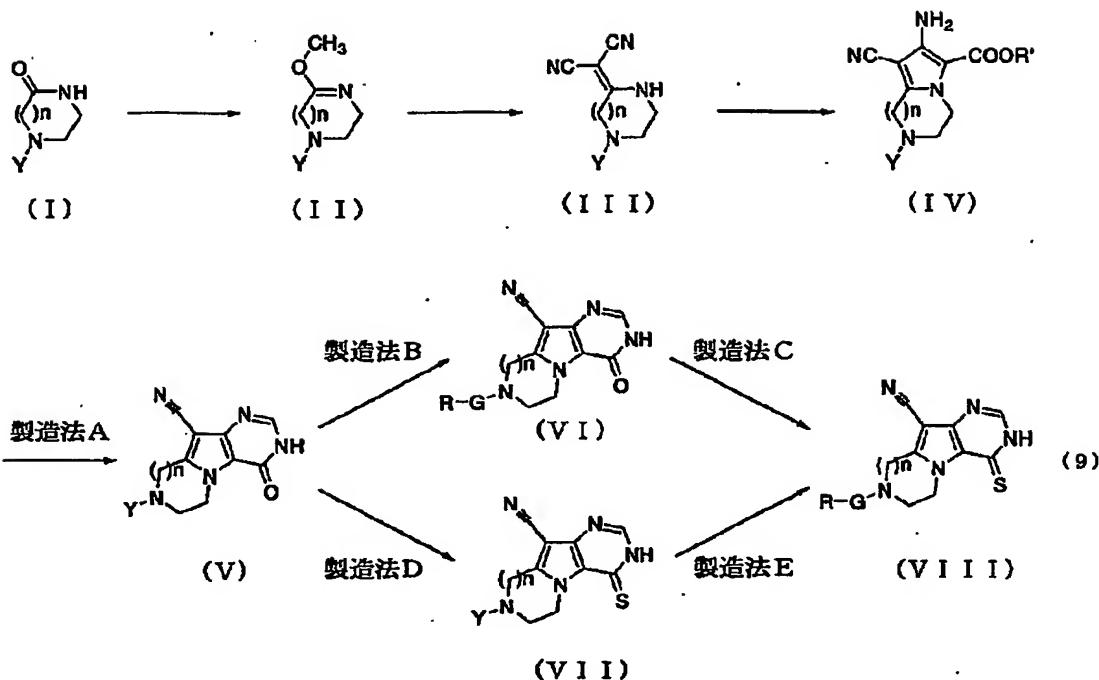
式（１）で示される本発明の三環性ピロロ〔３，２－ｄ〕ピリミジン誘導体は、下記の式（９）で略述されるルートによって製造することができる。具体的には、式（９）で示される製造法Ａ－Ｅのうち、好ましい方法によって製造される。

【0 1 1 9】

これら反応の具体的な試薬および手順については下記の式（９）で示す合成ルートの説明ならびに製造法Ａ－Ｅの説明、さらに後述の実施例の記載において示すとおりである。

【0120】

【化13】



【0121】

〔式(9)中、G、R、n、およびXは、それぞれ上記式(1)におけるG、R、n、およびXの定義と同様であり、COOR'におけるR'は、直鎖または分岐したC₁—C₈アルキル基を表し、Yは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、アリル基などの、有機合成化学の分野においてアミン性窒素の保護基として一般に用いられる置換基を表す。〕

上記の式(9)における出発原料である化合物(I)の例としては、n=1の場合は、アミン性窒素原子上に適切な保護基(Y)を有するピペラジン-2-オン、n=2の場合は、アミン性窒素原子上に適切な保護基(Y)を有する2,3,6,7-テトラヒドロ-1,4-ジアゼピン-5-オンが挙げられる。窒素原子上の保護基(Y)としては、式(9)で示されるに各反応の条件に適合するものが適宜選ばれる。塩基性条件の反応において好ましい保護基の例としては、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基などが挙げられ、中性もしくは酸性条件の反応において好ましい保護基としては、アセチル

基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基などの基が挙げられる。

【0122】

式(9)の第一工程では、出発原料(I)のアミドカルボニルの酸素原子をメチル化することによって中間体(II)に変換する。このメチル化反応の例としては、たとえば、適当な有機溶媒または混合有機溶媒中、ジメチル硫酸やテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウムなどのアルキル化剤を用いてカルボニルの酸素原子をアルキル化する方法などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。好ましくは、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどの溶媒中、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウムを用いて $-20\sim+80^{\circ}\text{C}$ の温度で1-24時間攪拌し、適当な水性塩基によって処理することにより、中間体(II)を得ることができる。ここで用いる水性塩基としては、炭酸ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素カリウム水溶液などである。

【0123】

次に中間体(II)にマロノニトリルを反応させて中間体(III)を得る。この反応はメタノール、エタノール、2-プロパノール、ベンゼン、トルエン、キシレンとなどの適当な有機溶媒に中間体(II)とマロノニトリルに溶解させ、 $0^{\circ}\text{C}-130^{\circ}\text{C}$ の温度で、1-24時間にわたって攪拌することにより進行する。好ましい反応条件の例としては、エタノール、もしくはトルエン、もしくはそれらの混合溶媒を用い、 $25^{\circ}\text{C}-80^{\circ}\text{C}$ の温度において1-24時間攪拌する系が挙げられる。この反応で生成する中間体(III)は当業者が周知の方法、すなわち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶などの方法により精製することが好ましい。

【0124】

次に中間体(III)を適当な極性有機溶媒中、適当な塩基存在下で α -ハロ酢酸エステルと反応させて中間体(IV)に変換する。適当な極性有機溶媒としては、アセトン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、THF、DMFなどが挙げられ、アセトン、アセトニトリルが好ましい例として挙げられる。塩基とし

ては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基や、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸セシウムが用いられる。この反応は20-100℃の温度で、1時間-24時間させることに進行する。好ましくは、50-80℃の温度範囲において、3-12時間反応を行う。使用する α -ハロ酢酸エステルとしては、 α 位に塩素原子や臭素原子などのハロゲン原子を有する酢酸と炭素数1から8のアルキル基R'をもつアルコールからなるエステルが利用できる。好ましくはブromo酢酸メチルを用いる。

【0125】

こうして得られた中間体(IV)は、以下に示す製造法A-Eの操作によって、本発明化合物である式(1)の構造へと変換される。

【0126】

[製造法A]

中間体(IV)を、塩基の存在下、ホルムアミドと適当な有機溶媒中で反応させることにより、ピリミジノン環を形成して本発明化合物である(V)に変換することができる。用いる塩基の例としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルコキシド系の塩基が挙げられる。反応に用いる有機溶媒としてはホルムアミド、メタノール、エタノール、アセトニトリル、DMF、ジメトキシエタンといった極性溶媒が挙げられる。好ましくは、ホルムアミドやメタノールが用いられる。この反応は20-100℃の温度範囲において1-24時間かけて行われる。好ましくは50-80℃の温度で、1-12時間反応させる。生じた目的物Vは、当業者が周知の方法、すなわち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶などの方法により精製する。

【0127】

[製造法B]

次に化合物(V)から当業者に周知の方法により保護基(Y)を除去し、式(1)中、-G-Rで示される基が水素原子(-H)を表す本発明化合物が製造で

きる。さらにこの脱保護体を様々な求電子試薬と反応させ、様々な構造の-G-R基を導入して、本発明化合物(VI)に変換することができる。

【0128】

求電子試薬としてカルボン酸無水物、酸クロリド、スルホン酸クロリド、イソシアナート、イソチオシアナートを用いる場合には、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、DMFなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下、0-60℃の温度範囲で、1-24時間反応させることにより、本発明化合物(VI)を製造することができる。好ましくは溶媒としてジクロロメタン、THFなどを用い、塩基としてトリエチルアミンを用い、20-40℃で2-12時間反応させる。

【0129】

また、求電子試薬としてアルデヒドを用い、当業者に周知な還元的アルキル化反応を行って-G-Rで示される基を導入する場合は、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸、オルトギ酸メチル、塩化メチレン、クロロホルムなどの適当な溶媒または混合溶媒中、還元剤としてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムテトラヒドロボラートを用い、0-60℃の温度範囲で、1-24時間反応させることにより、本発明化合物(VI)を製造することができる。好ましくはメタノール、またはオルトギ酸メチル、または酢酸、または塩化メチレン、またはそれらの混合溶媒中で、20-40℃において2-12時間反応させる。

【0130】

また、求電子試薬としてアルキルハライドを用いる場合は、脱保護体と各種のアルキルクロリド、またはアルキルブロミド、またはアルキルヨードを、有機または無機塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリルなどの有機溶媒中で混合し、0-80℃の温度範囲で、1-24時間反応させることにより、本発明化合物(VI)を製造することができる。好ましくは、塩基としてトリエチルアミンまたは炭酸カリウムを用い、アセトニトリルまたはアセトン溶媒中で、40-80℃で2-12時間反応させる。

【0131】

また、カルボン酸と反応させてアミド化合物を製造する場合は、当業者に周知の縮合剤、すなわち、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、カルボニルジイミダゾール（CDI）、塩酸 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドなどを用いることができ、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジオキサン、DMFなどの溶媒中、0-60℃の温度範囲で、1-24時間反応させることにより本発明化合物（VI）を製造することができる。

【0132】

好ましくは、縮合剤として塩酸 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを用い、塩化メチレン、またはDMF中で、20-40℃において2-12時間反応させる。生じた目的物（VI）は、当業者が周知の方法、すなわち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶などの方法により精製する。

【0133】

なお、これらの反応によって製造された生成物がアルコキシカルボニル基、ベンジルエーテル基、アルコキシカルボニルアミノ基などの容易に分解可能な置換基を有している場合は、当業者が周知の脱保護反応を施すことによって、それぞれ、カルボキシ基、水酸基、アミノ基に変換することができる。

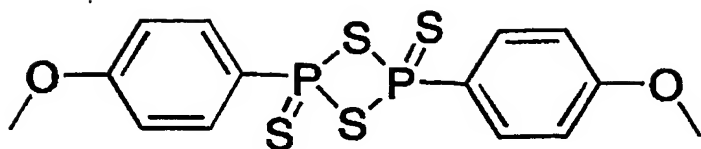
【0134】

[製造法C]

製造法Aで得られた化合物（V）は、下記に示すLawesson試薬と反応させて、本発明化合物である（VII）に変換することができる。Lawesson試薬との反応はベンゼンまたはトルエンまたはキシレンなどの反応に不活性な溶媒中、10-120℃の温度範囲で、1-24時間反応させることにより本発明化合物VIIを製造することができる。好ましくはトルエン中、60-120℃において2-12時間反応させる。生じた目的物（VII）は、当業者が周知の方法、すなわち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーや再結晶などの方法により精製する。

【0135】

【化14】

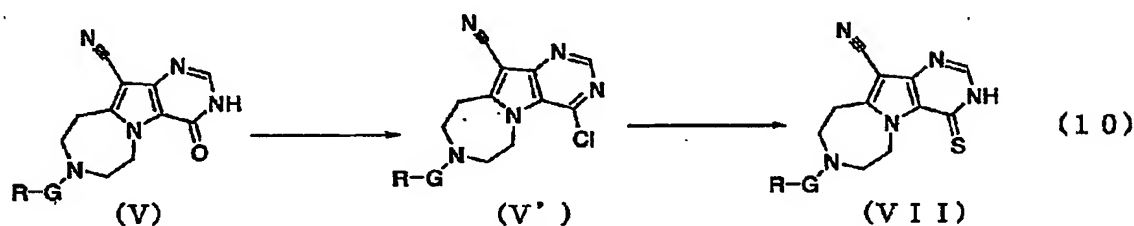


【0136】

また、製造法Aで得られた化合物Vは下記の式(10)に示す方法によって、本発明化合物である(VII)に変換することもできる。

【0137】

【化15】



【0138】

[式(10)中、G、R、n、およびXは、それぞれ上記式(1)におけるG、R、n、およびXの定義と同様である。]

すなわち、反応式(10)において、化合物(V)を当業者に周知の方法で塩素原子を有する化合物(V')に変換し、続いてジオキサン、THF、エタノール、2-プロパノールなどの適当な有機溶媒中、当業者に周知の硫黄化剤と反応させて本発明化合物(VII)を製造することができる。

【0139】

化合物(V')を合成する反応は、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジンなどの適当な有機塩基存在下、または非存在下、化合物(V)とオキシ塩化リンを反応させて合成できる。好ましくは、塩基としてジメチルアニリンを用いるか、塩基非存在下において、オキシ塩化リンを反応させる。硫黄化反応の溶媒としてはメタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノールなどを用い、硫黄化剤としては、チオ尿素を用いる。式(9)のい

ずれの反応においても 10 - 120℃ の温度範囲で、1 - 24 時間で反応を行う。いずれの反応においても、好ましい反応温度は 60 - 120℃、好ましい反応時間は 2 - 12 時間である。

【0140】

なお、これらの反応によって製造された生成物 (VII) がアルコキシカルボニル基、ベンジルエーテル基、アルコキシカルボニルアミノ基などの容易に分解可能な置換基を有している場合は、当業者が周知の脱保護反応を施すことによって、それぞれ、カルボキシル基、水酸基、アミノ基に変換することができる。

【0141】

〔製造法 D〕

本発明化合物 (VII) は、製造法 A で得られる化合物 (V) を用い、上記製造法 C と同様の方法を用いることによっても製造できる。

【0142】

〔製造法 E〕

本発明化合物 (VIII) は、製造法 D で得られる化合物 (VII) を用い、上記製造法 B と同様の方法を用いることによっても製造できる (ただし、上記製造法 B に示される反応例のうち、求電子試薬としてアルキルハライドを用いるアルキル化反応は除く)。

【0143】

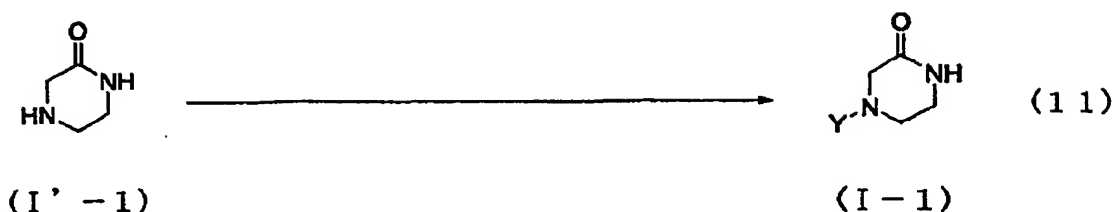
以上、式 (9) に示すルートによって式 (1) で示される本発明化合物を製造することができるが、式 (9) の出発原料である化合物 (I) は、商業上入手し得るか、あるいは当業者に周知の方法を用いて製造することができる。

【0144】

たとえば、式 (9) において n が 1 の場合は、下記の式 (11) に示すとおり、商業上入手可能なピペラジン-2-オン (I' - 1) を用いて当業者に周知の方法で適当な保護基 Y を導入することで式 (9) の出発原料 (I) に相当する化合物 (I - 1) に変換できる。

【0145】

【化16】



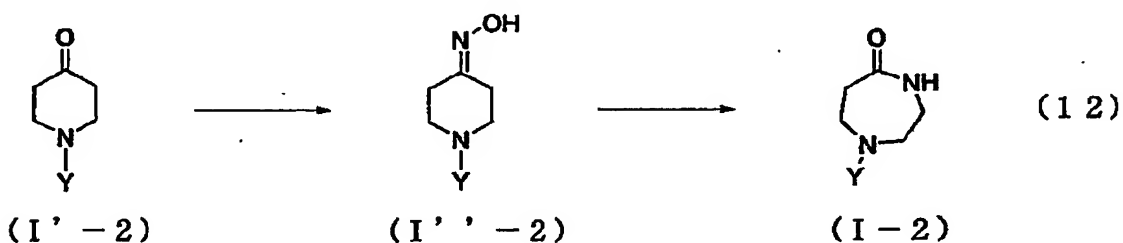
【0146】

[式(11)中、Yは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、アリル基、などの、有機合成化学の分野においてアミン性窒素の保護基として一般に用いられる置換基を表す。]

また、たとえば式(9)においてnが2の場合は、商業上入手可能な各種4-オキソピペリジン誘導体(I'-2)を用いて、当業者が周知の下記の式(12)に示すルートにより、式(9)の出発原料(I)に相当する化合物(I-2)に導くことができる。

【0147】

【化17】



【0148】

[式(12)中、Yは、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、アリル基、などの、有機合成化学の分野においてアミン性窒素の保護基として一般に用いられる置換基を表す。]

式(12)において、まず化合物(I'-2)を当業者に周知の方法を用いてカルボニル基をオキシム基にすることによって対応する化合物(I''-2)に変換する。このオキシム化は、反応剤として塩酸ヒドロキシルアミンを用い、適

当な極性溶媒中、塩基存在下、20-80℃の温度で1-24時間かけて進行する。溶媒としては、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、アセトンなどの極性溶媒またはそれらの混合溶媒、塩基としてはアンモニア、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが好ましく、反応温度は20-40℃、反応時間は2-12時間が好ましい。

【0149】

次に化合物(I'-2)を用いて、当業者に周知の方法でBeckmann転位反応を行い、式(9)の出発原料Iに相当する化合物(I-2)に変換する。この転位反応についてはアミン性窒素原子上の保護基(Y)に適合する周知の様々な反応条件が適応できるが、好ましくは保護基(Y)としてtert-ブトキシカルボニル基を用い、アセトン、アセトニトリルなどの有機溶媒中、トリエチルアミンのような一般的な塩基存在下で2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリドなどの反応剤を用い、20-40℃において2-12時間反応を行う。

【0150】

【実施例】

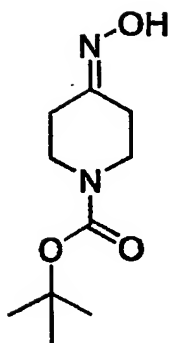
以下に実施例を示し本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0151】

【参考例1】

【0152】

【化18】



【0153】

tert-ブチル 4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジンカルボキシラートの合成

tert-ブチル 4-ピペリジノンカルボキシレート (47.6 g) のエタノール (400 mL) 溶液に塩化ヒドロキシアンモニウム (29.34 g) および酢酸ナトリウム (34.64 g) を加えて、100℃で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、固体を濾別して得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣に水を加えて酢酸エチルで2回抽出を行った。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して真空下で乾燥を行い、白色固体として標題化合物 (51.0 g、定量的収率) を得た。

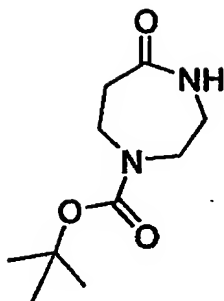
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.46 (s, 9H), 2.27 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 4H), 10.50 (s, 1H)

【0154】

[参考例2]

【0155】

【化19】



【0156】

tert-ブチル 5-オキソ-1,4-ジアザペルヒドロエピンカルボキシラートの合成

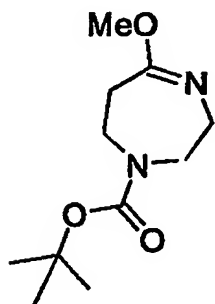
tert-ブチル 4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジンカルボキシレート (32.70 g) のアセトニトリル (250 mL) 溶液に2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド (30.96 g) を加えて、トリエチルアミン (51 mL) を室温で20分かけて滴下した。滴下後室温にてさらに30分攪拌した後、水 (50 mL) を加えて一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、0.1 M の塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣を真空下で乾燥し、茶色の半固体として標題化合物の粗体を得た。生成物は精製せずに次の反応に使用した。

【0157】

【参考例3】

【0158】

【化20】



【0159】

tert-ブチル 5-メトキシ-2H, 3H, 6H, 7H-1, 4-ジアゼピンカルボキシラートの合成

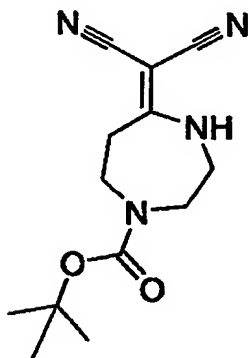
参考例3で得られたtert-ブチル 5-オキソ-1, 4-ジアザペルヒドロエピンカルボキシラートの粗体の塩化メチレン(400 mL)溶液にテトラフルオロ硼酸トリメチルオキソニウム(33.86 g)を加えて、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)および水(100 mL)を加えて20分間攪拌した後、水層を除去して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣を真空下で乾燥し、褐色油状物質として標題化合物の粗体を得た。生成物は精製せずに次の反応に使用した。

【0160】

[参考例4]

【0161】

【化21】



【0162】

tert-ブチル 5-(ジシアノメチレン)-1, 4-ジアザペルヒドロエピンカルボキシラートの合成

参考例4で得たtert-ブチル 5-メトキシ-2H, 3H, 6H, 7H-1, 4-ジアザゼピンカルボキシラートの粗体のエタノール(200 mL)とトルエン(100 mL)の溶液に、マロノニトリル(30.25 g)を加えて90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、

残渣を酢酸エチルと水で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／2）により精製し、茶色の固体を得た。この固体を少量のジエチルエーテルで洗浄して、白色固体として標題化合物（7.32 g、参考例2からの3工程の収率19%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.40 (s, 9H), 2.83 (brs, 2H), 3.43-3.52 (m, 6H), 9.06 (brs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 27.93, 32.70, 41.84, 45.37, 48.38, 79.49, 115.35, 116.90, 154.00, 175.10

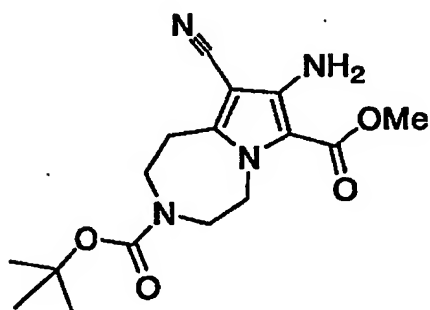
ESI/MS m/e : 263.4 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$)

【0163】

【参考例5】

【0164】

【化22】



【0165】

メチル 8-アミノ3-[(tert-ブチル)オキシカルボニル]-9-シア
ノ-1H, 2H, 4H, 5H-ピロロ[1,5-f]1,4-ジアザベルヒドロ
エピン-7-カルボキシラートの合成

参考例5で得られたtert-ブチル 5-(ジシアノメチレン)-1,4-
ジアザベルヒドロエピンカルボキシレート (5.74 g) のアセトニトリル (1

20 mL) 溶液に、炭酸セシウム (14.25 g) およびブromo酢酸メチル (6.69 g) を室温で加えた後、90℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、固体成分を濾過で除去した。濾液の溶媒を減圧下留去して、残渣に水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣を真空下で乾燥した後、生じた固体をメタノールで洗浄して淡黄色固体状物質として標題化合物 (4.53 g、収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.39 (s, 9H), 2.90 (br s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 5.80 (s, 1H)

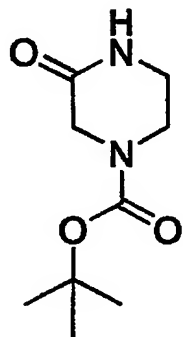
ESI/MS m/e : 335.4 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{22}N_4O_4$)

【0166】

[参考例6]

【0167】

【化23】



【0168】

tert-ブチル 3-オキソピペラジンカルボキシラートの合成

ピペラジン-2-オン (2.01 g) のジオキサン (20 mL) および水 (10 mL) の溶液に2Mの水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて室温で攪拌した。次いで二炭酸-tert-ブチル (5.45 g) のジオキサン (5 mL) 溶液をゆっくり滴下して、このまま室温で8時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチル50 mLで2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄

した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下で留去して、真空下で乾燥を行い、白色固体として標題化合物（3.41 g、収率68%）を得た。こうして得られた生成物は精製せずに次の反応に使用した。

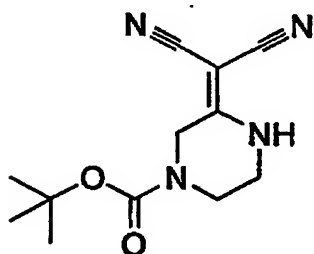
ESI/MS m/e : 201.2 ($M^+ + H$, $C_9H_{16}N_2O_3$)

【0169】

[参考例7]

【0170】

【化24】



【0171】

tert-ブチル 3-(ジシアノメチレン)-ピペラジンカルボキシラートの合成

参考例6で得られたtert-ブチル 3-オキソピペラジンカルボキシラートの粗体400mgの塩化メチレン（4mL）溶液に、テトラフルオロ硼酸トリメチルオキソニウム（470mg）を加えて、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5mL）および水（5mL）を加えて2間攪拌した後、水層を除去して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣を真空下で乾燥し、淡黄色油状化合物としてtert-ブチル 3-メトキシ-1,2,5,6-テトラヒドロピラジンカルボキシラートの粗体（230mg）を得た。この粗体のエタノール（5mL）溶液にマロニトリル（100mg）を加えて室温で終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルと水で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。溶媒を減圧下留去して、茶褐色の固体として標題化合物の粗体（395mg）を得た。

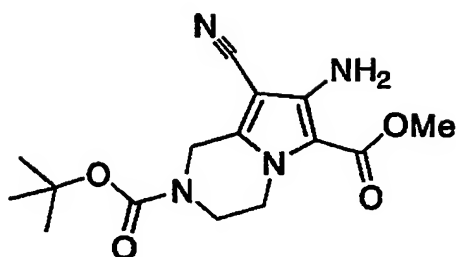
ESI/MS m/e : 249.2 ($M^+ + H$, $C_{12}H_{16}N_4O_2$)

【0172】

[参考例8]

【0173】

【化25】



【0174】

メチル 7-アミノ-2-[(tert-ブチル)オキシカルボニル]-8-シアノピロロ[1, 5-a]ピペラジン-6-カルボキシラートの合成

参考例7で得られたtert-ブチル 3-(ジシアノメチレン)-ピペラジンカルボキシレート(395mg)のアセトニトリル(5mL)溶液に、炭酸カリウム(350mg)およびブromo酢酸メチル(325mg)を室温で加えた後、90℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応液に水10mLを加えて酢酸エチル20mLで2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣を真空下で乾燥した後、生じた固体をメタノールで洗浄して淡黄色固体として標題化合物の粗体(390mg)を得た。生成物は精製せず、このまま次の反応に使用した。

ESI/MS m/e: 321.0 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{20}N_4O_4$)

以下の実施例1-実施例116に示す操作によって、式(1)で示される本発明化合物を合成した。なお、実施例の説明において、RTとは、各化合物の下記分析条件でのHPLC分析における化合物の保持時間(min)を示す。

HPLC (high performance liquid chromatography) 分析条件

システム: Hewlett-Packard 1100 HPLC

カラム: Cadenza CD-C18 (imtakt社製) 100×4.6 mm

溶媒： A : H₂O / アセトニトリル = 95 / 5

0.05% TFA (trifluoroacetic acid)

B : H₂O / アセトニトリル = 5 / 95

0.05% TFA (trifluoroacetic acid)

流速： 1.0 mL / min

グラジエント：

0-1 min 溶媒B 10% 溶媒A 90%

1-14 min 溶媒B 10% → 100% 溶媒A 90% → 0%

14-16 min 溶媒B 100% 溶媒A 0%

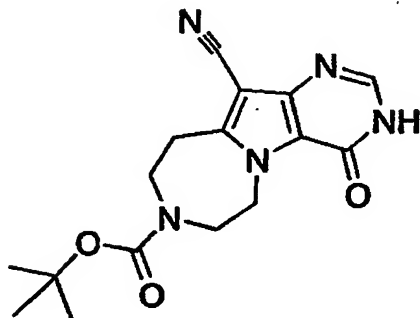
純度の算出： UV吸収 (254 nm) のエリア%

【0175】

【実施例1】

【0176】

【化26】



【0177】

tert-ブチル 11-シアノ-4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [4', 5'-1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-8-カルボキシレート (化合物番号1) の合成

参考例5で得られたメチル 8-アミノ-3-[(tert-ブチル) オキソカルボニル]-9-シアノ-1H, 2H, 4H, 5H-ピロロ [1, 5-f] 1, 4-ジアザペルヒドロエピン-7-カルボキシレート (8.06 g) にホルムアミド (70 mL) および28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (45

mL)を加えて、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸をゆっくり滴下して中和した。生じた固体を濾過し、水およびメタノールで順次洗浄して、白色固体として標題化合物（化合物番号1；5.80g、収率73%）を得た。

RT=7.7min

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.41 (m, 9H), 3.12 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 12.41 (brs, 1H)

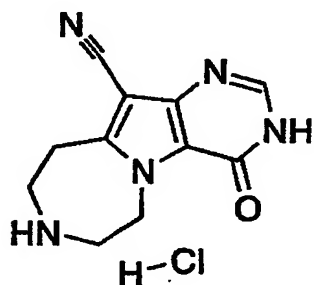
ESI/MS m/e : 330.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$)

【0178】

【実施例2】

【0179】

【化27】



【0180】

4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル（化合物番号249）・塩酸塩の合成

実施例1で得たtert-ブチル 11-シアノ-4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-カルボキシレート (5.80g) のジオキサン (100mL) とメタノール (40mL) の溶液に、4Mの塩化水素ジオキサン溶液 (20mL) を加えて室温で2時間、続いて60℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した。残渣を真空下で

乾燥して、白色固体として標題化合物（化合物番号249；4.68g、定量的収率）の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.32-3.55 (m, 6H), 5.09 (brs, 2H), 7.99 (s, 1H), 9.92 (brs, 2H), 12.55 (brs, 1H)

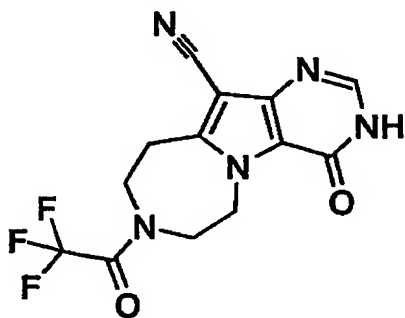
ESI/MS m/e : 230.3 ($M^+ + H$, $C_{11}H_{11}N_5O$)

【0181】

【実施例3】

【0182】

【化28】



【0183】

4-オキソ-8-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3-ヒドロ-6H,7H,9H,10H-1,4-ジアザペルヒドロエピノ[1',7'-1,5]ピロロ[3,2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル（化合物番号12）の合成

実施例2で得た4-オキソ-3-ヒドロ-6H,7H,8H,9H,10H-1,4-ジアザペルヒドロエピノ[1',7'-1,5]ピロロ[3,2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル塩酸塩（2.05g）のテトラヒドロフラン（40mL）溶液に、トリエチルアミン（32mL）を加えた。次に、室温でトリフルオロ酢酸無水物（16.2g）をゆっくり滴下した後、室温で3時間攪拌した。メタノールを滴下して反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、生じた固体を少量のメタノールとジエチ

ルエーテルで順次洗浄し、回収した。濾液の溶媒は再度減圧下留去し、生じた固体を同様に洗浄し、先の回収固体と合わせて白色状固体として標題化合物（化合物番号12；1.75g、収率70%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.24-3.32 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 12.48 (s, 1H)

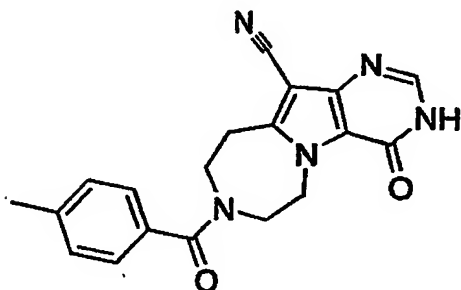
ESI/MS m/e : 326.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$)

【0184】

【実施例4】

【0185】

【化29】



【0186】

(11-シアノ-4-オキソ(3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-イル))-N-(4-メチルフェニル)カルボキサミド(化合物番号50)の合成

実施例2で得られた4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル塩酸塩(25mg)のジメチルホルムアミド/ジクロロメタン/トリエチルアミン=10/10/1の溶液(2mL)に、4-メチルベンゾイルクロリド(13mg)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLCで精製し、白色固体として標題化合物(化合物番号50)を得た。

RT = 7.0 min

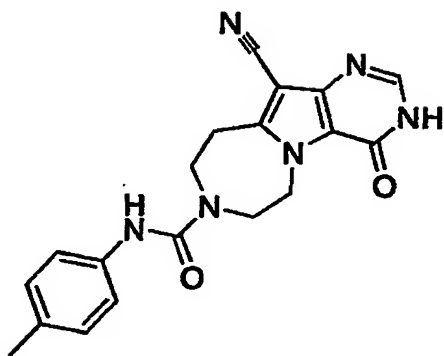
ESI/MS m/e : 348.1 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{17}N_5O_2$)

【0187】

【実施例5】

【0188】

【化30】



【0189】

(11-シアノ-4-オキソ(3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-イル))-N-(4-メチルフェニル)カルボキサミド(化合物番号161)の合成

実施例2で得られた4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル塩酸塩(25mg)のジメチルホルムアミド/ジクロロメタン/トリエチルアミン=10/10/1の溶液(2mL)に、4-メチルフェニルイソシアナート(13mg)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLCで精製し、白色固体として標題化合物(化合物番号161)を得た。

RT = 7.3 min

1H -NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.23 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.81 (m, 2H)

, 4.91 (m, 2H), 7.05 (d, $J=8.6$, 2H), 7.35 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.38 (br s, 1H)

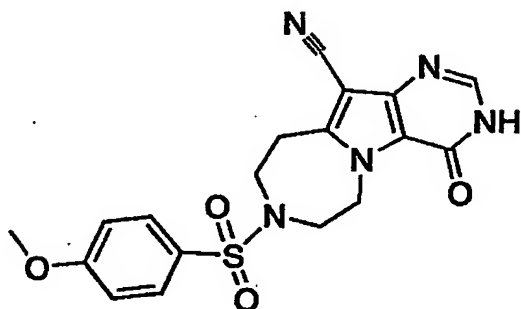
ESI/MS m/e : 363.3 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{18}N_6O_2$)

【0190】

【実施例6】

【0191】

【化31】



【0192】

8-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル (化合物番号236) の合成

実施例2で得られた4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル塩酸塩(25mg)のジメチルホルムアミド/ジクロロメタン/トリエチルアミン=10/10/1の溶液(2mL)に、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(19mg)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLCで精製し、白色固体として標題化合物(化合物番号236)を得た。

RT=7.6min

1H -NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (m,

2 H), 3.25-3.43 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 4.90 (m, 2 H), 7.10 (d, 9.0 Hz, 2 H), 7.70 (d, 9.0 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=3.7, 1 H), 12.38 (br s, 1 H)

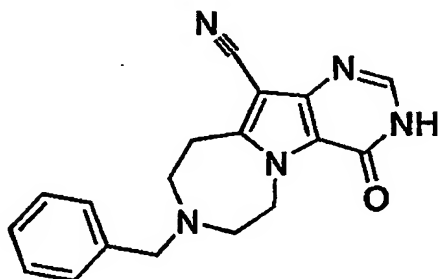
ESI/MS m/e: 400.2 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{17}N_5O_4S$)

【0193】

【実施例7】

【0194】

【化32】



【0195】

4-オキソ-8-ベンジル-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル (化合物番号251) の合成

実施例1で得られたtert-ブチル11-シアノ-4-オキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-カルボキシレート (0.355 g) のジオキサン (10 mL) とメタノール (10 mL) 溶液に、4 Mの塩化水素ジオキサン溶液 (1 mL) を加えて室温で3時間攪拌し、4 Mの塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 mL) 追加してさらに5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去して、残渣を真空下で乾燥した。得られた白色固体状物質のメタノール溶液にDowex (^-OH form、登録商標) を液性が中性になるまで加え、室温で攪拌して脱塩処理を行った。反応混合物を濾過して、溶媒を減圧下留去した後、残渣を真空下で乾燥した。得られた白色固体状物質 (0.309 g) のジメチルホルムアミド (5 mL) とテトラヒドロフラン (10 mL) の溶液に

、オルトギ酸トリメチル（1 mL）とベンズアルデヒド（0.286 g）を加えて室温で攪拌し、トリアセトキシボロハイドライドナトリウム（2.29 g）を添加した。室温で2時間攪拌した後、ベンズアルデヒド（0.286 g）を追加し、室温で一晩攪拌した。メタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、白色固体として標題化合物（化合物番号251；0.193 g、収率45%）を得た。

RT=4.0 min

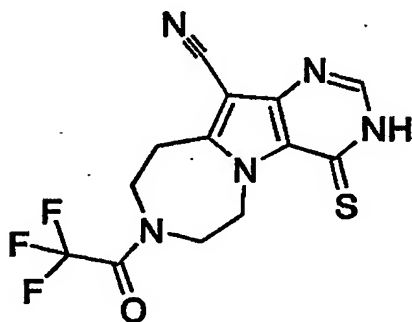
ESI/MS m/e : 320.2 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{17}N_5O$)

【0196】

【実施例8】

【0197】

【化33】



【0198】

4-チオキソ-8-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1,4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル（化合物番号280）の合成

実施例3で得られた4-オキソ-8-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1,4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル

(2.02 g) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、N, N-ジメチルアニリン (0.752 g) とオキシ塩化リン (19.03 g) を加えて 100℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した。残渣を真空下で乾燥して、緑色固体として 4-クロロ-8-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [1', 7'-1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-11-カルボニトリルの粗体を得た (ESI/MS m/e : 344.1 ($M^+ + H$, $C_{13}H_9ClF_3N_5O$))。この粗生成物のジオキサン (40 mL) とイソプロピルアルコール (20 mL) の溶液に、チオ尿素 (1.42 g) を加えて 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下留去した。生じた固体を水で洗浄し、さらにメタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して固体を回収した。濾液に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、生じた固体をメタノールで洗浄し、先の回収固体と合わせて白色固体として標題化合物 (化合物番号 280; 2.19 g、定量的収率) を得た。

RT = 8.0 min

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.32 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 5.70 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 13.78 (s, 1H)

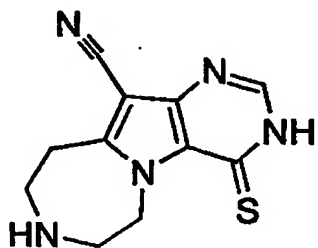
ESI/MS m/e : 342.1 ($M^+ + H$, $C_{13}H_{10}F_3N_5OS$)

【0199】

【実施例 9】

【0200】

【化 34】



【0201】

4-チオキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザ
 ペルヒドロエピノ [1', 7' -1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-1
 1-カルボニトリル (化合物番号413) の合成

実施例8で得られた4-チオキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [1', 7' -1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-11-カルボニトリル (2.26g) のメタノール (50 mL) 溶液に、2Mアンモニアメタノール溶液 (30 mL) を加えて室温で4時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を真空下で乾燥して、白色固体として標題化合物 (化合物番号413; 1.62g、定量的収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.91 (brs, 4H), 3.14 (m, 2H), 5.48 (brs, 2H), 7.04 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H)

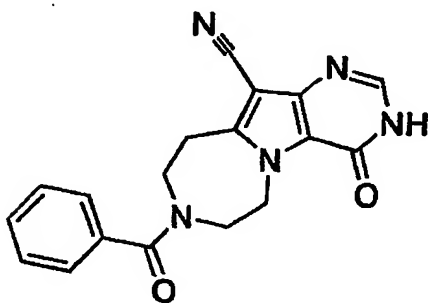
ESI/MS m/e : 246.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}$)

【0202】

[実施例10]

【0203】

【化35】



【0204】

8-(フェニルカルボニル)-4-チオキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H,
 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [1', 7' -1, 5] ピロロ [3,
 2-d] ピリミジン-11-カルボニトリル (化合物番号44) の合成

実施例 9 で得られた 4-チオキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [1', 7'-1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-11-カルボニトリル (25 mg) のジメチルホルムアミド / ジクロロメタン / トリエチルアミン = 10 / 10 / 1 の溶液 (2 mL) に、ベンゾイルクロリド (13 mg) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取 HPLC で精製し、白色固体として標題化合物 (化合物番号 44) を得た。

RT = 7.4 min

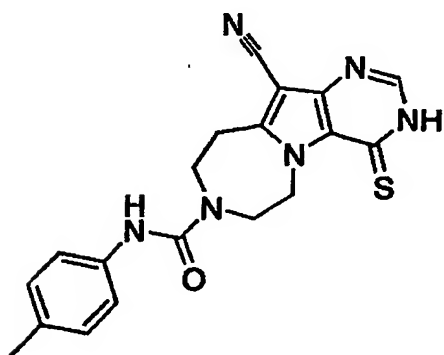
ESI/MS m/e : 350.0 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{15}N_5OS$).

【0205】

【実施例 11】

【0206】

【化 36】



【0207】

(11-シアノ-4-チオキソ (3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [4', 5'-1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-8-イル)) -N-(4-メチルフェニル) カルボキサミド (化合物番号 356) の合成

実施例 9 で得られた 4-チオキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ [1', 7'-1, 5] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-11-カルボニトリル (25 mg) のジメチルホルムアミド / ジクロロメタン / トリエチルアミン = 10 / 10 / 1 の溶液 (2 mL) に、4

ーメチルフェニルイソシアナート (13 mg) を加えて室温で5時間攪拌した。
 反応混合物にメタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を
 分取HPLCで精製し、白色固体として標題化合物 (化合物番号356) を得た。

RT = 8.6 min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.22 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 5.59 (m, 2H), 7.05 (d, 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.6$, 2H), 8.14 (d, $J=3.6$, 1H), 8.56 (s, 1H), 13.73 (br s, 1H)

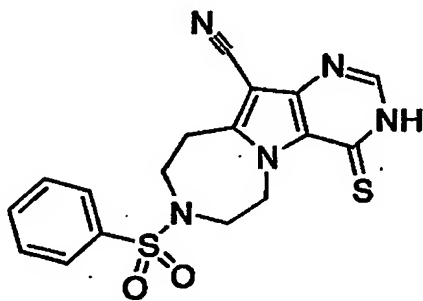
ESI/MS m/e : 379.1 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{18}N_6OS$)

【0208】

【実施例12】

【0209】

【化37】



【0210】

8-(フェニルスルホニル)-4-チオキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル (化合物番号410) の合成

実施例9で得られた4-チオキソ-3-ヒドロ-6H, 7H, 8H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[1', 7'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-11-カルボニトリル (25 mg) のジメチルホルムアミド/ジクロロメタン/トリエチルアミン=10/10/1の溶液 (2 mL) に、ベ

ンゼンスルホニルクロリド (16 mg) を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLCで精製し、白色固体として標題化合物 (化合物番号410) を得た。

RT = 8.7 min

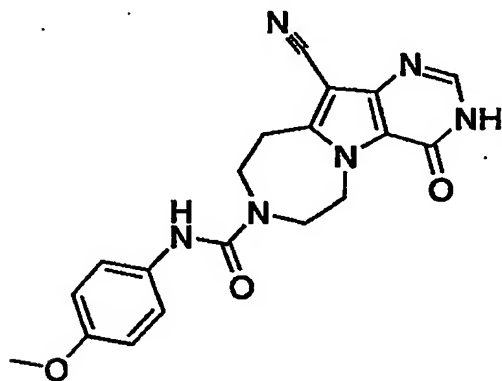
ESI/MS m/e : 386.1 ($M^+ + H$, $C_{17}H_{15}N_5O_2S_2$)

【0211】

[実施例13]

【0212】

【化38】



【0213】

(11-シアノ-4-オキソ(3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-イル))-N-(4-メトキシフェニル)カルボキサミド (化合物番号165) の合成

反応剤として4-メトキシフェニルイソシアナートを使用し、実施例5と同様の方法にて、標題化合物 (化合物番号165) を得た。

RT = 6.4 min

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.16 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.83 (d, $J=9.0$, 2H), 7.35 (d, $J=8.8$, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.38 (br s, 1H)

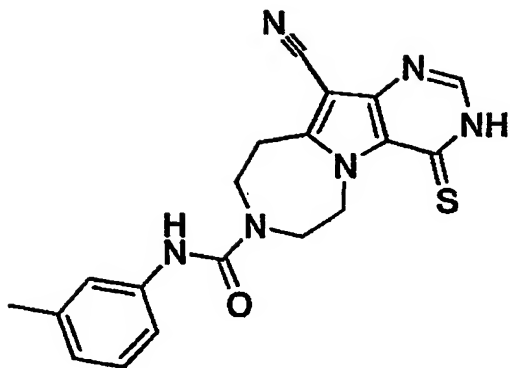
ESI/MS m/e : 379.2 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{18}N_6O_3$)

【0214】

[実施例14]

【0215】

【化39】



【0216】

(11-シアノ-4-チオキノ(3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-イル))-N-(3-メチルフェニル)カルボキサミド(化合物番号355)の合成

反応剤として3-メチルフェニルイソシアナートを使用し、実施例11と同様の方法にて標題化合物(化合物番号355)を得た。

RT=8.6min

1H -NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 5.59 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.6, 1H), 7.12 (t, J=7.7, 1H), 7.27 (m, 2H), 8.15 (d, 3.4Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 13.74 (brs, 1H)

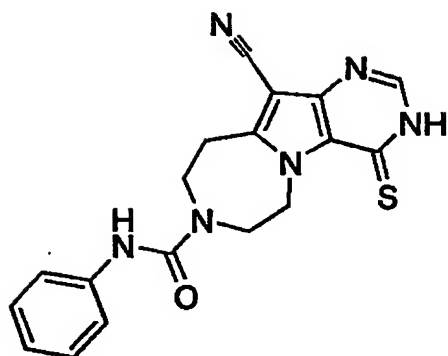
ESI/MS m/e : 379.0 ($M^+ + H$, $C_{19}H_{18}N_6OS$)

【0217】

[実施例15]

【0218】

【化 40】



【0219】

(11-シアノ-4-チオキソ(3-ヒドロ-6H, 7H, 9H, 10H-1, 4-ジアザペルヒドロエピノ[4', 5'-1, 5]ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-8-イル))-N-フェニルカルボキサミド(化合物番号351)の合成

反応剤としてフェニルイソシアナートを使用し、実施例11と同様の方法にて標題化合物(化合物番号351)を得た。

RT=7.8min

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.25 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 5.61 (m, 2H), 5.95 (t, 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.3, 2H), 7.46 (d, 7.6, 2H), 8.15 (d, J=3.7, 1H), 8.66 (s, 1H), 13.74 (brs, 1H)

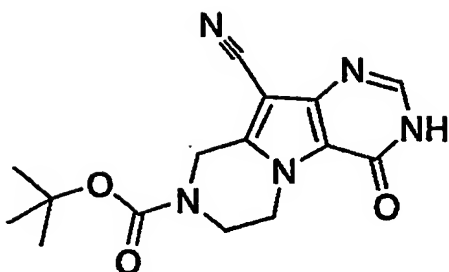
ESI/MS m/e : 365.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}\text{S}$)

【0220】

[実施例16]

【0221】

【化 41】



【0222】

tert-ブチル 10-シアノ-4-オキソ-3-ヒドロピリミジノ [4', 5'-4, 5] ピロロ [2, 1-c] ピペラジン-8-カルボキシレート (化合物番号434) の合成

参考例8で得られたメチル7-アミノ-2-[(tert-ブチル) オキソカルボニル]-8-シアノピロロ [1, 5-a] ピペラジン-6-カルボキシレートの粗体 (314 mg) に、ホルムアミド (5 mL) および28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5 mL) を加えて、90℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水25 mLを加えた後、酢酸エチル20 mLで2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、白色固体として標題化合物 (化合物番号434; 80.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.45 (m, 9H), 3.84 (t, $J=5.1, 2\text{H}$), 4.48 (t, $J=5.1, 2\text{H}$), 4.83 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 11.8 (brs, 1H)
ESI/MS m/e : 316.1 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{17}N_5O_3$)

【0223】

【実施例17-116】

以下の本発明の化合物を、それぞれ対応する出発原料および反応剤を使用して、実施例1-13のいずれかの方法に準じて合成した。各化合物の、HPLC/質量スペクトル分析におけるESI/MSデータ、上記分析条件でのHPLC分析における化合物の保持時間 (RT) および純度、実施した合成法と対応する実

施例番号を、表 2 4 - 表 2 7 にまとめた。

【 0 2 2 4 】

表中の化合物番号は、前述の好適な具体例として列挙されている、表 1 - 表 2
3 の化合物番号を表す。

【 0 2 2 5 】

【表 2 4】

実施例	化合物番号	組成式	ESI/MS m/e	HPLC RT (min)	純度 (%)	合成法
17	6	C13 H13 N5 O2	272.1	2.793	99	実施例4
18	14	C19 H17 N5 O2	348.43	6.388	89	実施例4
19	27	C21 H21 N5 O2	376.47	7.932	100	実施例4
20	29	C20 H19 N5 O3	378.3	6.406	100	実施例4
21	30	C20 H19 N5 O3	378.49	6.301	100	実施例4
22	31	C21 H21 N5 O4	408.48	5.498	100	実施例4
23	38	C19 H16 Cl N5 O2	382.4	7.384	100	実施例4
24	41	C26 H23 N5 O3	454.57	9.036	98	実施例4
25	44	C18 H15 N5 O2	334.3	6.130	99	実施例4
26	46	C22 H17 N5 O2	384.3	7.536	100	実施例4
27	47	C22 H17 N5 O2	384.42	7.884	100	実施例4
28	48	C19 H17 N5 O2	348.56	6.633	100	実施例4
29	52	C19 H17 N5 O3	364.53	6.210	95	実施例4
30	53	C19 H17 N5 O3	364.53	6.484	100	実施例4
31	54	C19 H17 N5 O3	364.3	6.382	95	実施例4
32	63	C20 H20 N6 O2	377.29	4.450	80	実施例4
33	65	C18 H14 N6 O4	379.37	6.100	100	実施例4
34	66	C18 H14 N6 O4	379.37	6.518	100	実施例4
35	67	C18 H14 N6 O4	379.1	6.607	98	実施例4
36	70	C19 H14 N6 O2	359.42	5.938	100	実施例4
37	71	C19 H14 N6 O2	359.36	5.979	97	実施例4
38	96	C20 H17 N5 O4	392.44	6.522	97	実施例4
39	102	C17 H14 N6 O2	355.42	4.497	100	実施例4
40	103	C17 H14 N6 O2	335.36	2.077	98	実施例4
41	104	C17 H14 N6 O2	335.36	1.825	98	実施例4
42	105	C17 H13 Cl N6 O2	369.21	5.083	97	実施例4
43	106	C17 H13 Cl N6 O2	369.4	5.774	100	実施例4
44	114	C15 H18 N6 O2	315.3	5.182	99	実施例5
45	119	C19 H18 N6 O2	363.46	6.530	100	実施例5
46	135	C20 H20 N6 O2	377.48	7.178	100	実施例5
47	136	C20 H20 N6 O2	377.54	7.306	100	実施例5
48	137	C20 H20 N6 O2	377.54	7.315	100	実施例5

【 0 2 2 6 】

【表 25】

実施例	化合物番号	組成式	ESI/MS m/e	HPLC RT (min)	純度 (%)	合成法
49	143	C19 H17 F N6 O2	381.58	6.727	100	実施例5
50	141	C20 H20 N6 O3	393.52	6.539	100	実施例5
51	144	C19 H17 F N6 O2	381.58	6.840	100	実施例5
52	145	C19 H17 F N6 O2	381.52	6.834	100	実施例5
53	147	C19 H17 Cl N6 O2	397.49	7.322	100	実施例5
54	150	C19 H16 Cl2 N6 O2	431.46	8.411	100	実施例5
55	151	C19 H16 Cl2 N6 O2	431.52	8.368	100	実施例5
56	155	C18 H16 N6 O2	349.1	6.531	93	実施例5
57	156	C24 H20 N6 O2	425.53	9.154	100	実施例5
58	157	C22 H18 N6 O2	399.51	7.380	94	実施例5
59	158	C22 H18 N6 O2	399.51	8.263	90	実施例5
60	159	C19 H18 N6 O2	363.4	6.546	100	実施例5
61	160	C19 H18 N6 O2	363.46	7.311	100	実施例5
62	163	C19 H18 N6 O3	379.37	6.796	100	実施例5
63	164	C19 H18 N6 O3	379.5	6.751	100	実施例5
64	166	C20 H20 N6 O4	409.49	7.022	100	実施例5
65	167	C20 H20 N6 O4	409.62	5.879	85	実施例5
66	168	C19 H16 N6 O4	393.58	6.329	96	実施例5
67	169	C19 H15 F3 N6 O3	433.48	8.834	100	実施例5
68	170	C25 H22 N6 O3	455.58	9.031	89	実施例5
69	171	C24 H20 N6 O3	441.56	8.499	100	実施例5
70	172	C24 H20 N6 O3	441.62	9.281	84	実施例5
71	173	C24 H20 N6 O3	441.56	9.101	78	実施例5
72	175	C20 H21 N7 O2	392.63	3.504	100	実施例5
73	176	C18 H15 N7 O4	394.46	7.271	100	実施例5
74	177	C18 H15 N7 O4	394.46	7.286	87	実施例5
75	178	C18 H15 N7 O4	394.1	7.281	93	実施例5
76	179	C18 H14 Cl N7 O4	428.43	8.351	100	実施例5
77	180	C18 H14 N8 O6	439.48	8.260	97	実施例5
78	181	C19 H15 N7 O2	374.45	6.686	100	実施例5
79	182	C19 H15 N7 O2	374.45	6.631	100	実施例5
80	183	C20 H18 N6 O3	391.5	6.201	100	実施例5

【0227】

【表 26】

実施例	化合物番号	組成式	ESI/MS m/e	HPLC RT (min)	純度 (%)	合成法
81	184	C19 H15 F3 N6 O2	417.44	7.195	100	実施例5
82	186	C19 H15 F3 N6 O2	417.51	8.700	100	実施例5
83	187	C18 H15 F N6 O2	367.3	6.330	100	実施例5
84	188	C18 H15 F N6 O2	367.44	7.193	100	実施例5
85	189	C18 H15 F N6 O2	367.44	6.854	100	実施例5
86	190	C18 H14 F2 N6 O2	385.56	7.904	100	実施例5
87	191	C18 H15 Cl N6 O2	383.35	6.938	100	実施例5
88	192	C18 H15 Cl N6 O2	383.41	7.913	100	実施例5
89	193	C18 H15 Cl N6 O2	383.41	7.859	100	実施例5
90	194	C18 H14 Cl2 N6 O2	417.38	8.913	100	実施例5
91	195	C20 H18 N6 O4	407.47	8.195	100	実施例5
92	196	C20 H18 N6 O4	407.47	6.974	100	実施例5
93	197	C20 H18 N6 O4	407.6	6.944	100	実施例5
94	198	C22 H20 N6 O6	465.55	7.593	98	実施例5
95	199	C18 H14 F2 N6 O2	385.31	6.620	100	実施例5
96	200	C18 H14 F2 N6 O2	385.43	7.546	100	実施例5
97	201	C18 H14 Cl2 N6 O2	417.44	9.316	100	実施例5
98	202	C21 H20 N6 O4	421.55	9.082	100	実施例5
99	235	C18 H17 N5 O3 S	384.2	8.048	92	実施例6
100	238	C17 H14 N6 O5 S	415.2	7.895	96	実施例6
101	239	C18 H16 N6 O4 S	413.47	5.967	100	実施例6
102	240	C19 H18 N6 O4 S	427.48	6.765	89	実施例5
103	242	C18 H15 Cl N6 O4 S	447.43	6.270	92	実施例5
104	282	C19 H17 N5 O S	364.3	7.509	97	実施例10
105	283	C20 H19 N5 O S	378.1	8.648	95	実施例10
106	330	C19 H18 N6 O S	379.1	7.666	94	実施例11
107	331	C21 H26 N6 O5 S	475.2	8.028	98	実施例11
108	332	C17 H20 N6 O3 S	389.2	6.440	97	実施例11
109	333	C18 H22 N6 O3 S2	435.2	7.334	98	実施例11
110	334	C20 H26 N6 O4 S	447.3	8.200	98	実施例11
111	335	C20 H26 N6 O3 S	431.1	8.009	97	実施例11
112	336	C16 H18 N6 O3 S	375.2	5.902	97	実施例11

【0228】

【表 27】

実施例	化合物番号	組成式	ESI/MS m/e	HPLC RT (min)	純度 (%)	合成法
113	337	C18 H22 N6 O3 S	403.2	6.848	98	実施例11
114	360	C19 H18 N6 O2 S	395.2	7.561	87	実施例11
115	365	C18 H15 N7 O3 S	410.3	8.494	93	実施例11
116	414	C18 H17 N5 S	336.4	5.045	98	実施例8

【0229】

[実施例117]

GSK-3の酵素活性阻害測定

5% DMSOを溶媒とした被験化合物5 μ Lに25 μ Lのphospho-glycogen synthase peptide-2基質溶液[6 μ M phospho-glycogen synthase peptide-2、20 μ M ATP、16mM MOPS緩衝液(pH7.0)、0.2mM EDTA、20mM 酢酸マグネシウム、0.1 μ Ci [γ -³²P] ATP (比活性: 約110TBq/mmol)]を添加し、さらにGSK-3 β 酵素液20 μ L[10mU 組換え型ヒトGSK-3 β 、20mM MOPS緩衝液(pH7.0)、1mM EDTA、0.1% ポリオキシエチレンラウリルエーテル(23 Lauryl Ether; Brij 35)、5%グリセロール、0.1% β -メルカプトエタノール]を加えることにより、反応を開始させた。室温にて20分間反応させた後、等容量の200mM リン酸溶液を添加することにより反応を停止させ、反応産物90 μ LをMultiScreen PHプレート(ミリポア社)に吸着させ、100mMリン酸溶液で洗浄した。該プレートを乾燥させた後、MicroScint-O(パッカーダ バイオサイエンス社)を30 μ L加え、シンチレーションカウンターにてcpmを測定することにより阻害活性を調べた。なお、Phospho GS Peptide 2は、Ty r-A r g-A r g-A l a-A l a-V a l-P r o-P r o-S e r-P r o-S e r-L e u-S e r-A r g-H i s-S e r-S e r-P r o-H i s-G l n-S e r (P)-G l u-A s p-G l u-G l u-G l u である

【 0 2 3 0 】

その結果、化合物番号 1, 4 4, 4 7, 5 0, 5 3, 7 0, 1 1 4, 1 1 9, 1 3 5, 1 3 6, 1 3 7, 1 4 1, 1 4 3, 1 4 4, 1 4 7, 1 5 0, 1 5 5, 1 5 8, 1 5 9, 1 6 0, 1 6 1, 1 6 4, 1 6 5, 1 6 6, 1 6 7, 1 6 9, 1 7 2, 1 7 3, 1 7 4, 1 7 5, 1 7 6, 1 7 7, 1 7 8, 1 7 9, 1 8 0, 1 8 1, 1 8 2, 1 8 3, 1 8 4, 1 8 7, 1 8 8, 1 8 9, 1 9 1, 1 9 3, 1 9 6, 1 9 8, 1 9 9, 2 0 0, 2 0 1, 2 8 0, 2 8 3, 2 9 7, 3 3 0, 3 3 1, 3 3 2, 3 3 3, 3 3 4, 3 3 5, 3 3 6, 3 3 7, 3 5 5, 3 5 6, 3 6 0, 3 6 5, 4 1 0, 4 1 4 に 2 0 μ M の濃度で G S K - 3 の酵素活性を 5 0 % 以上阻害する作用が認められた。

【 0 2 3 1 】

以上のように、本発明の三環性ピロロピリミジン誘導体は強い G S K - 3 阻害活性を示す。したがって、G S K - 3 が関与する各種疾患の予防および／または治療に用いられる G S K - 3 活性阻害物質として、臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

【 0 2 3 2 】

〔実施例 1 1 8〕

錠剤の製造

1 錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

化合物（実施例 1 1）	5 0 m g
乳糖	2 3 0 m g
じゃがいもデンプン	8 0 m g
ポリビニルピロリドン	1 1 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g

【 0 2 3 3 】

本発明化合物（実施例 1 1 の化合物）、乳糖およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの 2 0 % エタノール溶液で均等に湿潤させ、2 0 メッシュのふるいを通し、4 5 $^{\circ}$ C で乾燥させ、かつ再び 1 5 メッシュを通した

。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した

【 0 2 3 4 】

【発明の効果】

本発明の三環性ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩は、強い G S K - 3 阻害活性を示す。したがって、G S K - 3 が関与する各種疾患の予防および／または治療に用いられる G S K - 3 活性阻害剤として、十分臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

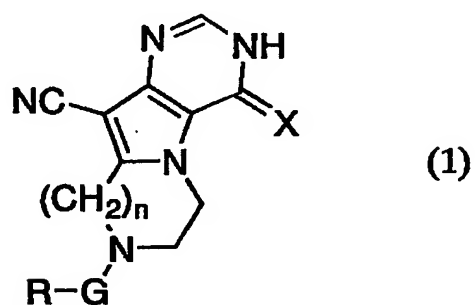
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臨床応用可能な GSK-3 活性阻害剤となり得る新規化合物を提供する。

【解決手段】 下記式 (1) で表されるピロロ [3, 2-d] ピリミジン誘導体またはその医学上許容される塩。

【化 1】



【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名 帝人株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.